

DIE TERATOGENE WIRKUNG VON LACHGAS
AN DER RATTE

HARTWIG PAUSCH

1972

Aus der Anaesthesie- Abteilung an der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke

Direktor der Chirurgischen Poliklinik:

Prof. Dr. med. F. Holle

Die teratogene Wirkung von Lachgas an der Ratte

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Hartwig Pausch

aus

Danzig

1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med. F. Holle
Dekan :	Prof.Dr.med. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.7.1972

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	1
B. Material und Methode	2
1. Die Eigenschaften von Lachgas	2
2. Versuchstiere und Versuchsanordnung	2
3. Aufbereitung der Feten zur mikroskopischen Untersuchung	5
4. Einteilung der Versuchstiere	6
5. Verhalten der Tiere während des Versuchs	6
6. Statistische Auswertung (Student-t-Test)	7
C. Ergebnisse	8
1. Gewichte der Muttertiere	8
2. Fetengewichte	10
3. Fetenlängen	10
4. Anomalien der Feten	11
4.1. Kontrollversuch mit Preßluft	14
4.2. Gabe von 100 % O_2	17
4.3. Gabe von 25 % N_2O + 75 % O_2	20
4.4. Gabe von 75 % N_2O + 25 % O_2	23
4.5. Gabe von 50 % N_2O + 50 % O_2	26
4.6. Anomalien der weiblichen und männlichen Feten	29
D. Diskussion	34
E. Zusammenfassung	39
Anhang: Tabellen (statistische Auswertung)	

A. Einleitung

In den letzten Jahren wurden in zunehmendem Umfang Untersuchungen auf teratogene Nebenwirkungen von Medikamenten und therapeutischen Maßnahmen verschiedenster Art durchgeführt. Zur Frage, ob eine Lachgas-Sauerstoff-Narkose während der Gravidität ein erhöhtes Risiko für den Keimling darstellt, sind bisher nur wenige tierexperimentelle Arbeiten veröffentlicht worden (Fink u.a., 15; Shepard, Fink, 53). Nachfolgend wurde dieses Problem in einer Versuchsreihe mit verschiedenen Konzentrationen von Lachgas und Sauerstoff bei der Albino-Ratte untersucht.

B. Material und Methode

1. Die Eigenschaften von Lachgas

Lachgas (= N_2O , Stickoxydul, nitrogen monoxid) ist ein inertes anorganisches Gas, das weder mit Luft noch mit reinem Sauerstoff explosible Gemische bildet (Barth, Meyer, 4). Es wird von der Industrie in Druckflaschen als Flüssigkeit geliefert und besitzt ausgezeichnete analgetische und eine Amnesie erzeugende Eigenschaften bei höheren Konzentrationen im Ventilationsgemisch.

Hergestellt wird es durch Erhitzen von Ammoniumnitrat nach der Formel $NH_4NO_3 \rightarrow N_2O + 2H_2O$.

2a. Versuchstiere

Zu den Versuchen wurden jungfräuliche Sprague-Dawley Ratten* (random breed) herangezogen. Das Alter betrug 8 - 10 Wochen, das Gewicht 210 - 240 Gramm. Sämtliche Ratten waren folgenden Haltungsbedingungen unterworfen: Fütterung vor der Schwangerschaft mit Altromin^R VM 1125, während der Schwangerschaft mit dem Spezialfutter Altromin^R 1310; Tränkung Leitungswasser ad libitum; Raumtemperatur 22 - 24°C; Luftfeuchtigkeit 50 - 65 %.

Die Gravidität wurde morgens durch das Vorhandensein von Vaginalpfropfen (Sekret der männlichen Samenbläschen) festgestellt, nachdem über Nacht ein Weibchen mit einem Böckchen zusammengesetzt worden war. Die Vaginalpfropfe sind nach Szabo (60) ein Zeichen dafür, daß in der Nacht eine Paarung stattgefunden hatte.

Der Tag, an dem der Vaginalpfropf gefunden wurde, wurde als Tag 0 der Gestation festgesetzt (Fink u.a., 15, US-FDA, 16). Die Tiere wurden gekennzeichnet, gewogen und nach rein zufälliger Verteilung in Kontroll- und Versuchsgruppen eingeteilt. Um Kannibalismus zu vermeiden, wurden die Tiere am 20. Tag der Gestation durch Genickschlag und sectio capitis getötet (die normale Schwangerschaftsdauer beträgt nach Koll (30) 21 Tage). Das Abdomen wurde geöffnet und der Uterus freigelegt.

* Rasse: mad-bib-ott der Versuchstierzucht Wiga, Ottobrunn bei München

Jetzt wurde geachtet auf Anzahl und Lage der

- a) lebenden Feten
- b) toten Feten
- c) Resorptionen

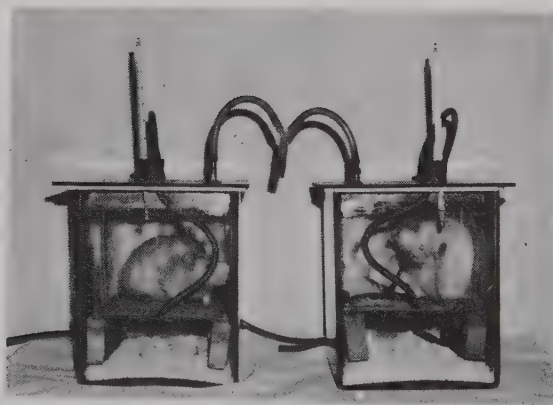
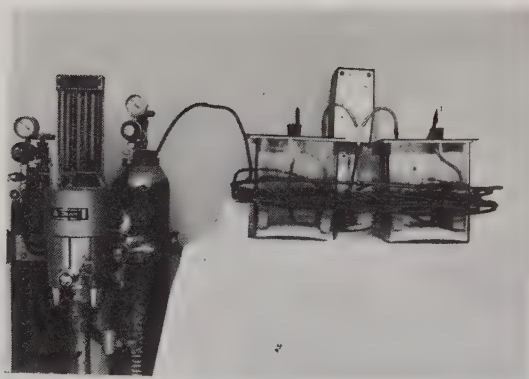
2b. Versuchsanordnung

In den Versuchen waren die Ratten einer Narkose von 12 Stunden Dauer mit verschiedenen Gaskonzentrationen unterworfen. Der Flow, der in allen Versuchen 2 l/min betrug, ließ sich mit Hilfe eines Manometers am Narkosegerät* genau einstellen und konstant halten. Mit Hilfe eines gewundenen Kupferrohres (Länge 17 m, Durchmesser 8 mm) wurde das Gasgemisch durch ein Wasserbad (die Temperatur des Wassers betrug 31°C und wurde durch einen Thermostaten** konstant gehalten) zu den Versuchskammern geleitet (siehe Abb. 1 und Schemazeichnung "Zuleitung"). Die Versuchskammern (etwa 9 l große Glaswannen) waren mit einem Plexiglasdeckel verschlossen, an dem sich die Öffnungen für Zu- und Ableitung der Gase und die Verteilerdose befanden (siehe Schemazeichnung "Verteilerdose"). Die Verteilerdose war siebartig durchlöchert, so daß eine gleichmäßige und wirbelfreie Verteilung der Gasgemische gewährleistet war. Der Boden der Versuchskammer war mit Atemkalk bedeckt, der regelmäßig erneuert wurde. Während des Versuchs wurden die Versuchskammern in das Wasserbad gesenkt, so daß die Temperatur in der Umgebung der Tiere nicht nur konstant, sondern auch unabhängig von der Außentemperatur war.

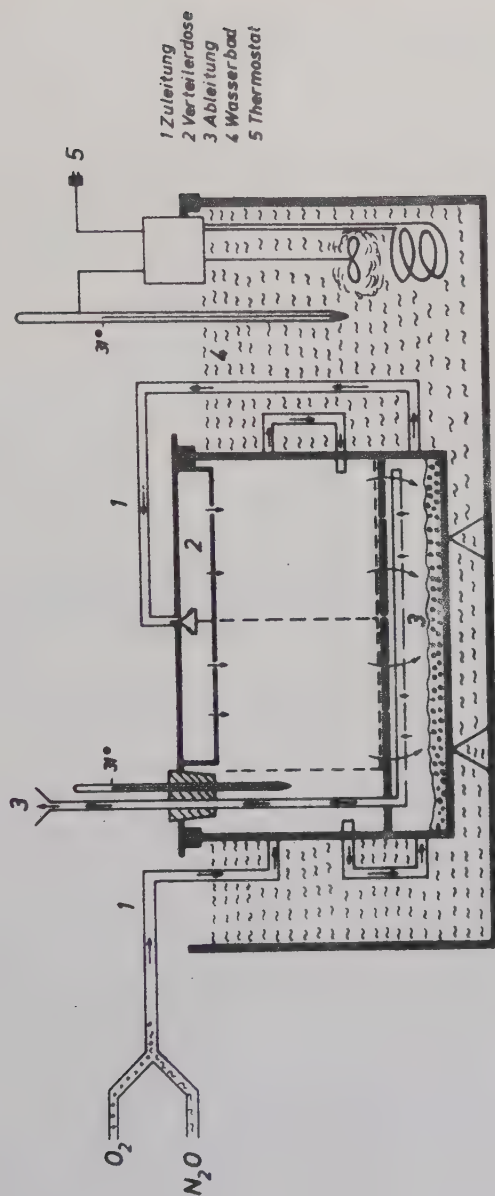
* Kreislaufnarkoseapparat Modell F, Draegerwerk Lübeck

** Thermomix-variabel, Braun Melsungen

Abb. 1



VERSUCHSANORDNUNG (Schema)



3. Aufbereitung der Feten zur mikroskopischen Untersuchung:

Die Feten wurden aus dem Uterus herauspräpariert, von der Plazenta getrennt und vorsichtig getrocknet. Danach wurde die Geschlechtsbestimmung vorgenommen (die Entfernung Anus - Genitalhügel ist bei weiblichen Feten 1 - 2 mm länger als bei männlichen) und das Gewicht bestimmt. Nachdem durch Bauchschnitt die Eingeweide entfernt worden waren, wurden die Feten in Äthanol 70 Vol% (vergällt mit Methyläthylketon) deponiert.* Die weitere Aufbereitung erfolgte nach Crary (9):

- Einbringung der Feten in KOH (1 %), zu der der Farbstoff Alizarin Rot S (6 mg/l KOH) beigelegt wurde. Erneuerung der Kalilauge nach 24 Stunden, so daß sich die Feten insgesamt 36 - 48 Stunden in Kalilauge befinden.
- Entfernung der Kalilauge; die Feten werden in fließendem Wasser ganz von Kalilauge befreit und, nachdem zurückgebliebene Eingeweideteile mit der Pinzette vorsichtig herausgenommen wurden, auf Fließpapier getrocknet.
- Einbringung der Feten für 24 Stunden in eine Mischung von Äthanol 70 Vol%, Glycerin und Benzylalkohol im Volumenverhältnis von 2:2:1.
- Wechsel der Flüssigkeit; die Feten verbleiben in einer Mischung von Äthanol 70 Vol% und Glycerin im Verhältnis 1:1, bis sie mit Hilfe eines Stereomikroskopes auf Anomalien der Wirbelsäule, der Rippen und des Schädels untersucht worden sind.
- Die endgültige Aufbewahrung der mazerierten Feten erfolgt in Glycerin, zu dem Thymol-Kristalle hinzugefügt wurden.

* Für die Hilfe und Anweisungen bei der Durchführung sei Frau E.M. Parish, Frau M. Zenger und Herrn Dr. Kidder (Toxikol. Abt. der Chem. Fabrik von Heyden in Regensburg) herzlichst gedankt.

4. Einteilung der Versuchstiere

Die Verteilung der Muttertiere auf die einzelnen Versuchsgruppen war rein zufälliger Art.

- Gruppe I : 12 Stunden Freßluft (Kontrollversuch)
- Gruppe II : 12 Stunden Sauerstoff 100 %
- Gruppe III: 12 Stunden Sauerstoff 75 %, Lachgas 25 %
- Gruppe IV : 12 Stunden Sauerstoff 25 %, Lachgas 75 %
- Gruppe V : 12 Stunden Sauerstoff 50 %, Lachgas 50 %

Die Muttertiere der Gruppe 0 wurden dem Versuch nicht unterworfen, aber am 20. Tag post conc. getötet und auf Spontananomalien der Feten untersucht.

Die Versuche wurden mit Beginn der Morphogenese am 6. Tage der Gravidität (Kreybig, 31-34; Brock, Kreybig, 7; US-FDA, 16) aufgenommen; in den Gruppen I - III waren in Tag- und Nachtintervallen (von 7.00 - 19.00 Uhr bzw. von 19.00 - 7.00 Uhr), in den Gruppen IV und V am Tage je 4 Tiere vom 6. bis zum 10. Tage post conc. den Versuchsbedingungen unterworfen.

5. Verhalten der Tiere während des Versuchs

Die Ratten bleiben während des Versuches sehr ruhig; sie schliefen umso tiefer, je mehr Lachgas gegeben wurde, blieben aber auch bei einer Konzentration von 75 % N_2O im Ventilationsgemisch erweckbar: schon bei Einwirkung von geringen äußeren Eindrücken öffneten sie die Augen. Ihre Ohrmuscheln und ihr Schwanz behielten während des Versuchs eine gesunde, rote Farbe. Die Körpertemperatur fiel nie unter $37^{\circ}C$ (rektal gemessen von $37,4^{\circ}C$ auf $37,1^{\circ}C$) (Wilson, J., 62: "hypothermia is a teratogenic agent") und die Gewichtsabnahme (Parbrook, 47) betrug im Durchschnitt 14 Gramm, das sind 6 % bei einem durchschnittlichen Gewicht von 230 Gramm zu Beginn des Versuches.

6. Statistische Auswertung

Um die Gewichte der Muttertiere und Feten bzw. der Anzahl der Anomalien der Feten in den Versuchsgruppen zu vergleichen, wurde der einseitige Student-t-Test angewandt (64). Dabei wurden die entsprechende Anzahl der Freiheitsgrade, der Mittelwert und die Standardabweichung berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit p beträgt mindestens 95 % ($p < 0,05$) bis 99 % ($p < 0,001$), daß zwischen zwei Werten ein signifikanter Unterschied besteht.

In den Tabellen werden dabei folgende Abkürzungen verwendet:

$$xxx \stackrel{\Delta}{=} p < 0,001$$

$$xx \stackrel{\Delta}{=} p < 0,01$$

$$x \stackrel{\Delta}{=} p < 0,05$$

C. Ergebnisse

1. Gewichte der Muttertiere

Die Tiere hatten zur Zeit der Paarung ein Gewicht von 210 - 240 Gramm. Während des Versuchs nahmen sie 13 - 15 Gramm ab. Es wurde weder zwischen den einzelnen Versuchsgruppen noch zwischen den Tag- und Nachtversuchen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gewichtsverlustes festgestellt.

Die Gewichtszunahme 24 bzw. 48 Stunden nach Beendigung des Versuchs wurde ebenfalls registriert. Dabei zeigte sich (siehe Tab. A + B), daß nur zwischen der Versuchsgruppe V ($O_2:N_2O = 50:50\%$) und den anderen Gruppen ein signifikanter Unterschied bestand.

Tab. A: Gewichtszunahme (Gramm) 24 h nach dem Versuch

Versuch	Anzahl Tiere	Gewichtszunahme	Stand-abw.	Versuch	Anzahl Tiere	Gewichtszunahme	Stand-abw.	P
I	36	14,86	8,15	II	36	13,75	9,29	keine
I	36	14,86	8,15	III	36	11,80	7,67	Sign.
I tags	20	13,00	8,49	IV	20	9,50	7,76	"
I tags	20	13,00	8,49	V	20	7,50	1,69	0,01

Tab. B: Gewichtszunahme 48 h nach dem Versuch

Versuch	Anzahl Tiere	Gewichtszunahme	Stand-abw.	Versuch	Anzahl Tiere	Gewichtszunahme	Stand-abw.	P
I	36	19,30	8,55	II	36	17,78	12,50	k.S.
I	36	19,30	8,55	III	36	16,39	7,62	"
I tags	20	17,25	8,50	IV	20	15,00	7,07	"
I tags	20	17,25	8,50	V	20	11,58	11,10	"

Die Gewichtszunahme betrug 24 Stunden nach dem Versuch beim Kontrollversuch I (Pneumothorax) $13,55 \pm 8,1$ Gramm, beim Versuch V $7,50 \pm 1,70$ Gramm ($p < 0,01$). Die Tiere dieser Gruppe nahmen bis zur Sektio signifikant weniger an Gewicht zu als die Tiere der anderen Gruppen (siehe Tab. 1).

Tab. C: Gewichtszunahme der Muttertiere bis zur Sektio

Versuch	Anzahl Tiere	Gewicht	Stand-abw.	Versuch	Anzahl Tiere	Gewicht	Stand-abw.	T
I	36	84,86	31,86	II	36	88,06	26,79	n.S.
I	36	84,86	31,86	III	36	91,67	29,48	n.S.
I tags	20	86,72	29,84	IV	20	80,75	20,78	n.S.
I tags	20	86,72	29,84	V	20	67,25	24,36	,15

Die Tiere der Gruppe V wogen 24 Tage vor der Sektio $67,25 \pm 21,14$, die Tiere der Kontrollgruppe I wogen $86,72 \pm 20,84$ Gramm.

Die geringe Gewichtszunahme und das niedrige Gewicht bei der Sektio ist auf die hohe Anzahl der Resorptionen zurückzuführen: in der Versuchsgruppe V waren von 218 Implantationen 59 Resorptionen.

2. Fetengewichte

Die Feten der Gruppen I - V waren signifikant leichter als die der Gruppe 0 (die Muttertiere der Gruppe 0 waren dem Versuch nicht unterworfen worden). Außerdem zeigte sich, daß die Gabe von Sauerstoff während der Schwangerschaft begünstigend auf das Fetengewicht wirkte (siehe Tab. D); bei Gabe von höheren Konzentrationen von Lachgas resultierten niedrigere Fetengewichte.

Tab. D: Fetengewichte (Gramm)

Versuch	Feten	Gewicht	Stand- abw.	Versuch	Feten	Gewicht	Stand- abw.	P
0	231	3,779	0,536	I	362	3,377	0,445	0,001 !
I	362	3,377	0,445	II	361	3,707	0,410	0,
II	361	3,707	0,847	III	362	3,677	0,536	n.s.
I tags	203	3,477	0,465	IV	215	3,278	0,229	0,05
I tags	203	3,477	0,465	V	159	3,111	0,499	n.s.
III tags	229	3,733	0,452	IV	215	3,278	0,229	0,001
III tags	229	3,733	0,452	V	159	3,111	0,499	0,001

3. Fetenlängen

Die Aussagen über die Fetengewichte waren nicht übertragbar auf die Längen der Feten. Die Durchschnittslänge der Feten betrug 33 mm (Kopf-Rumpf-Länge). Nach Locke (43, 44) ist die Messung der Längen zu ungenau; deshalb werden sie in folgenden nicht mehr berücksichtigt.

4. Anomalien der Feten (siehe Abb. 2 u. 3)

Die Untersuchungsergebnisse zeigten folgende Anomalien (Lorke, 39).

- a) Fruchttod = Resorption
- b) Retardierungserscheinungen,
z.B. hantelförmige Wirbel, fehlende Knochenkerne
des Brustbeines, fehlende oder verkürzte 13. Rippe
- c) Mißbildungen
z.B. gekrümmte Brustwirbelsäule, Skoliose der Wirbel-
säule, gegabelte oder überzählige Rippen oder mitein-
ander verwachsene Rippen.

Versuch W

Bei Gabe von 75 % N_2O 25 % O_2 über
12 Stunden am 9. Tag post conc.

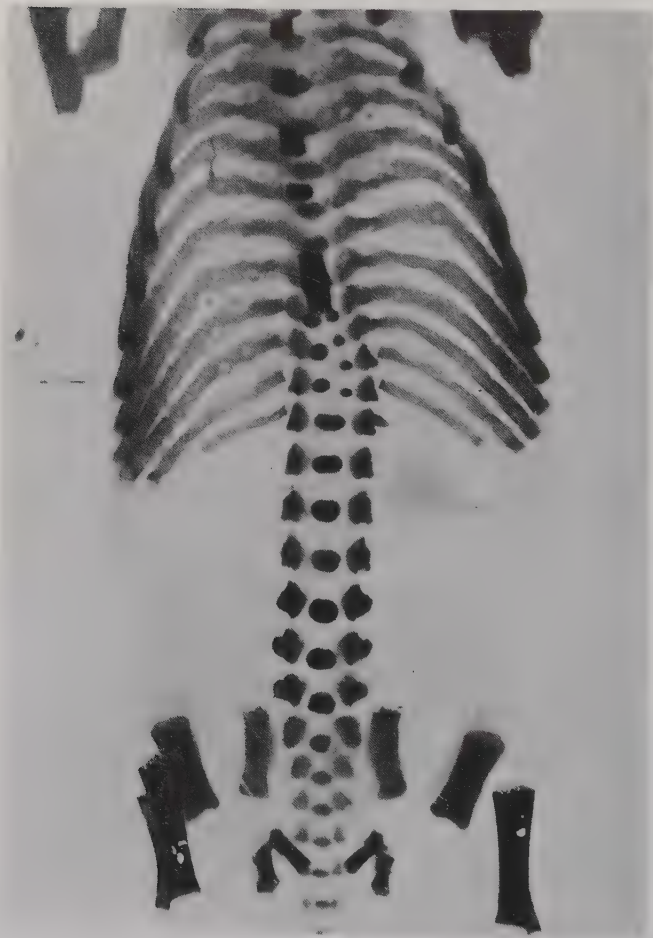


Nicht ossifizierte Thoraxwirbel 10 - 12
Skoliose der BWS

Abb. 3

Versuch IV

Bei Gabe von 75 % N_2O 25 % O_2 über
12 Stunden am 9. Tag post conc.



Nicht ossifizierte 13. Rippe rechts; Separation der Ossifikationszentren der Thoraxwirbel 10 - 12; Skoliose der BWS

4.1. Versuch I (Kontrollversuch mit Preßluft)
(siehe Fig. 1, Übersicht 1)

Um das Ausmaß des Stresses (12 Stunden Aufenthalt ohne Futter und Wasser in der Versuchskammer) zu kontrollieren, wurden je 4 Tiere vom 6. Tage bis zum 10. Tage post conc. je 12 Stunden lang abwechselnd Tag und Nacht dem Versuch bei Gabe von Preßluft unterworfen. Im Vergleich zu der O-Gruppe, d.h. der Tiere, deren Feten auf Spontananomalien untersucht wurden, war nur die Anzahl der Wirbelanomalien signifikant höher, bei den Rippenanomalien und der Anzahl der Resorptionen war kein signifikanter Unterschied.

Anomalien der Gruppe O (231 Feten):

Wirbel	$1,185 \pm 3,754 \%$
Rippen	$11,687 \pm 16,647 \%$
dazu 11 Resorptionen	$4,545 \pm 10,1 \%$

Anomalien der Gruppe I (362 Feten):

Wirbel	$4,695 \pm 5,809 \%$
Rippen	$13,535 \pm 13,573 \%$
dazu 21 Resorptionen	$5,482 \pm 13,802 \%$

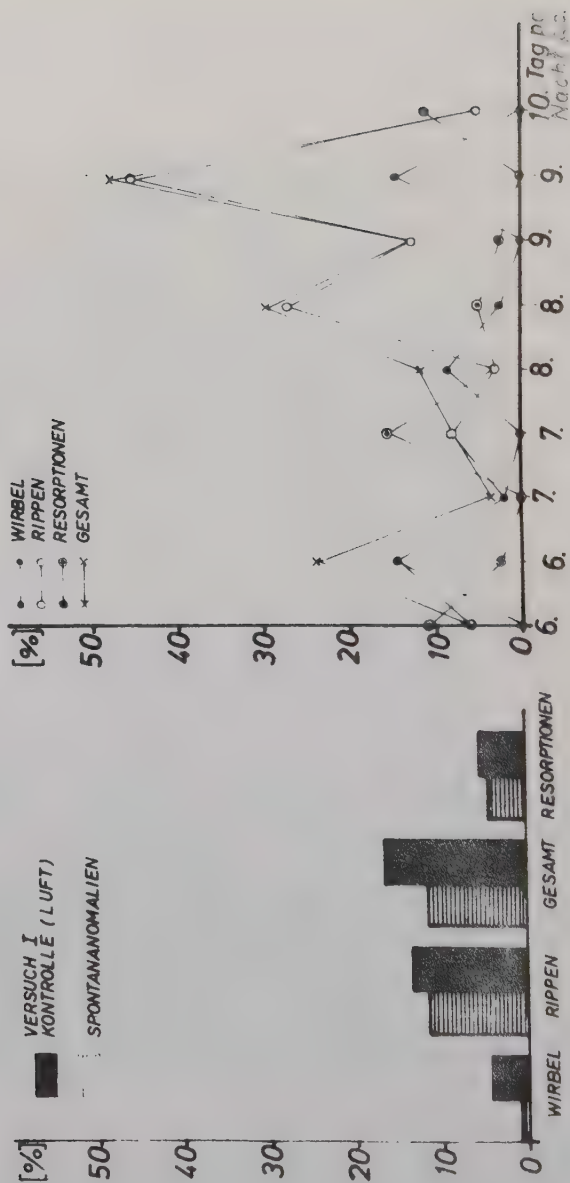
Es ergibt sich, daß die Versuchsanordnung selbst nur einen geringen Stress bedeutete.

Aus der Figur 1 und der Tabelle 21 (S.49), ergeben sich die Tag- und Nachtschwankungen: Höhepunkte der Gesamtanomalien (Wirbel- und Rippenanomalien) liegen in der 6., 8. und 9. Nacht post conc.

VERSUCH I KONTROLLVERSUCH (LUFT)

DAUER: 12 Std., FLOW: 2l/min.

Fig. 1



Ver- suchs- tag	Implan- tatio- nen	Resorpt. (%)	Lebende ♂: ♀	Gewicht in Gramm		Anomalien (%)			
				♂	♀	Wirbel- anom. (%)	Rippen- anom. (%)	Gesamt- anom. (%)	Gesamtanom. + Resorpt. (%)
6 4Tiere	37	4 (10,81)	33 11:22	2,799 ±0,523	2,975 ±0,593	2,716 ±0,477	0	2 (6,06)	6 (16,22)
6,5 4Tiere	43	1 (2,33)	42 22:20	3,295 ±0,300	3,386 ±0,310	3,264 ±0,292	6 (14,29)	10 (23,81)	11 (25,58)
7 4Tiere	54	0	54 14:40	3,306 ±0,477	3,570 ±0,402	3,214 ±0,471	1 (1,85)	2 (3,70)	2 (3,70)
7,5 4Tiere	45	7 (15,56)	38 16:22	3,367 ±0,276	3,464 ±0,315	3,297 ±0,225	0	3 (7,89)	10 (22,22)
8 4Tiere	36	1 (2,78)	35 12:23	3,560 ±0,471	3,525 ±0,595	3,577 ±0,407	3 (8,57)	4 (11,43)	5 (13,89)
8,5 4Tiere	39	2 (5,13)	37 13:24	2,873 ±0,592	3,115 ±0,438	2,726 ±0,591	1 (2,70)	11 (29,73)	13 (33,33)
9 4Tiere	41	1 (2,44)	40 19:21	3,868 ±0,311	3,909 ±0,391	3,812 ±0,261	0	5 (12,50)	6 (14,63)
9,5 4Tiere	42	0	42 16:26	3,479 ±0,377	3,576 ±0,327	3,419 ±0,400	6 (14,29)	19 (45,24)	20 (47,62)
10 4Tiere	46	5 (10,87)	41 20:21	3,716 ±0,269	3,718 ±0,280	3,714 ±0,266	0	2 (4,88)	7 (15,22)
	383	21 (5,48)	362 143:219	3,377 ±0,455	3,476 ±0,432	3,301 ±0,485	17 (4,69)	49 (13,53)	80 (20,91)

VERSUCH I

Wurfgröße: 10,34 ± 3,02
Länge: 32,386 ± 1,835

Luft
(Kontrollversuch)

4.2. Versuch II (100 % O₂) (siehe Fig. 2, Übersicht 2)

Bei diesem Versuch erhöhte sich die Anzahl der Anomalien signifikant gegenüber dem Kontrollversuch.

Die Wirbelanomalien (Tab. 1, S. 39) sind an fast allen Tagen, besonders am 6., 7,5. und 10. Tag erhöht; der Mittelwert beträgt beim Kontrollversuch I $4,695 \pm 5,809 \%$
beim Versuch II $12,154 \pm 10,434 \%$

Die Rippenanomalien (Tab. 11 S. 44) sind ebenfalls an fast allen Tagen höchst signifikant ($p < 0,001$) erhöht; der Mittelwert beträgt beim Kontrollversuch I $13,535 \pm 13,573 \%$
beim Versuch II $27,347 \pm 18,275 \%$

Die Tab. 21 (S. 49) zeigt die erhöhte Anzahl der Gesamtanomalien und die Tab. 41 (S. 59) die erhöhte Anzahl der Gesamtanomalien + Resorptionen.

Bei den Resorptionen selbst (Tab. 31) ist bei den Mittelwerten kein signifikanter Unterschied festzustellen:

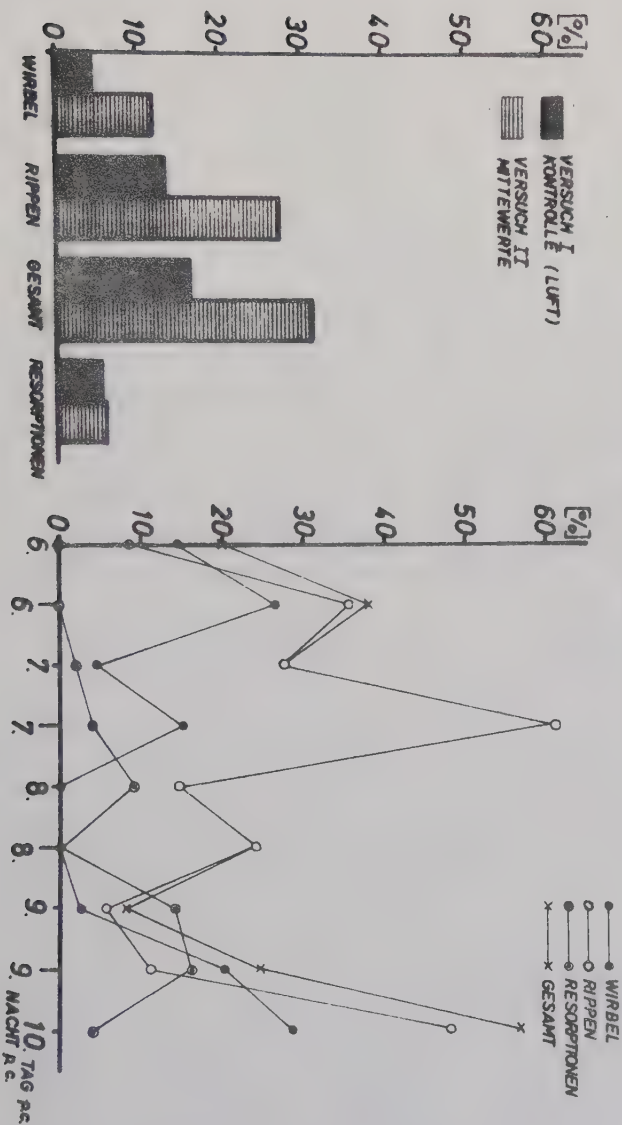
bei Versuch I 21 Resorptionen von 383 Implantationen,
bei Versuch II 22 Resorptionen von 384 Implantationen.

VERSUCH II

100% O_2

DAUER: 12Std., FLOW: 2l/min.

Fig.2



Anomalien (%)

Ver- suchs- tag	Impun- tionen	Resorpt. (%)	Lebende ♂: ♀	Gewicht ♂ ♀	in Gramm ♂ ♀	Wirbel- anom. (%)	Rippen- anom. (%)	Gesamt- anom. (%)	Gesamtanom. + Resorpt. (%)	Bemerkungen
6	25	0	35 11:21	3,696 ±0,623	3,612 ±0,467	5 (14,29)	3 (8,57)	7 (20,00)	7 (20,00)	
6,5	74	0	31 14:20	4,054 ±0,546	4,119 ±0,572	9 (26,47)	12 (35,29)	13 (38,24)	13 (38,24)	
7	45	1 (2,22)	44 14:30	3,797 ±0,656	3,975 ±0,709	2 (4,55)	12 (27,27)	12 (27,27)	13 (28,69)	1 Kümmerling
7,5	48	3 (4,17)	46 19:28	3,748 ±0,462	3,790 ±0,750	7 (15,22)	28 (60,87)	28 (60,87)	30 (62,50)	1 Fetus Sternum besitzt nur 1 Ossifikationspunkt ; Kümmerling
8	45	4 (8,89)	41 15:26	3,382 ±0,721	3,545 ±0,718	0	6 (14,63)	6 (14,63)	10 (22,22)	
8,5	42	0	42 22:20	3,670 ±0,337	3,772 ±0,318	0	10 (23,81)	10 (23,81)	10 (23,81)	
9	43	6 (13,95)	37 14:23	2,859 ±0,435	2,986 ±0,374	1 (2,70)	2 (5,41)	3 (8,11)	9 (20,93)	1 Kümmerling 1 toter Fetus
9,5	44	7 (15,91)	37 15:22	4,822 ±0,767	4,723 ±0,891	7 (18,92)	4 (10,81)	9 (24,32)	16 (36,36)	1 Fetus Sternum besitzt nur 2 Ossifikationspunkte
10	48	2 (4,17)	46 16:30	2,704 ±0,319	2,734 ±0,335	13 (28,26)	22 (47,83)	26 (56,52)	28 (58,33)	10 Feten: unterent- wickelte Sternbräe (1x4, 1x1, 8x2 Ossi- fikationspunkte)
	384	22 (5,73)	362 139:223	3,707 ±0,847	3,744 ±0,773	44 (12,15)	99 (27,35)	114 (31,49)	136 (35,45)	

Mittl. Wurflänge: 10,560 + 3,004
Mittl. Länge: 32,857 + 3,686 mm

VERSUCH II

100 % O₂

4.3. Versuch III (25 % N_2O + 75 % O_2)
(siehe Fig. 3, Übersicht 3)

Zunächst wird Versuch III mit Versuch I verglichen:

die Wirbelanomalien (Tab. 2) sind an den meisten Tagen signifikant erhöht, besonders am 8,5. und 10. Tag. Bei den Mittelwerten ist keine Signifikanz festzustellen.

Die Tabelle 12 (Rippenanomalien) weist auf die Empfindlichkeit der Keime am 8,5. und 9,5. Tage hin. Die Mittelwerte der Rippenanomalien bei Versuch sind hoch signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Diese Aussage trifft auch für die Gesamtanomalien zu (Tab. 22). Über die Anzahl der Resorptionen gibt die Tab. 32 Auskunft:

bei Versuch III eine hohe Resorptionsquote am 9,5.Tag (26,83 % der Implantationen); zwischen den Mittelwerten der Ergebnisse der Versuche III und I besteht keine Signifikanz.

Beim Vergleich von Versuch III mit Versuch II (100 % O_2) ergibt sich folgendes: die Anzahl der Wirbelanomalien (Tab. 3) ist höchst signifikant ($p < 0,001$) niedriger bei Versuch III; die Anzahl der Rippenanomalien (Tab. 13) ebenfalls. Die Tabelle 33 zeigt eine leicht erhöhte Anzahl der Resorptionen bei Versuch III.

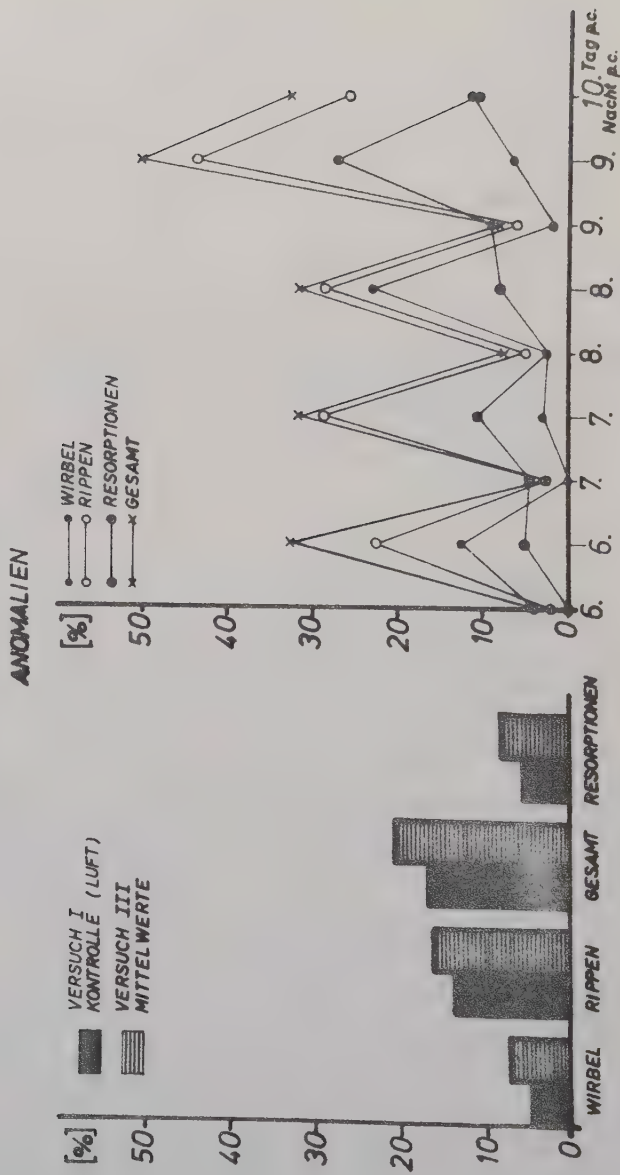
Insgesamt gesehen weisen die Feten der Muttertiere, die 12 Stunden lang reinen Sauerstoff einatmeteten, mehr Anomalien und Resorptionen auf, als die Feten der Tiere, denen ein Gemisch von 3 Teilen O_2 und 1 Teil N_2O verabreicht worden war (Tab. 43).

VERSUCH III

75% O₂ 25% N₂O

DAUER: 12 Std., FLOW: 2l/min.

Fig.3



Versuchs- tag	Implan- tations- neu	Resorpt. (%)	Lebende		Gewicht in Gramm		Wirbel- anom. (%)	Anomalien (%)		Gesamtanom. + Resorpt. (%)	Bemerkungen
			♂:♀	♀	♂	♀		Rippen- anom. (%)	Gesamt- anom. (%)		
6	52(4)	0	52 21:31	3,561 ±0,263	3,625 ±0,264	3,517 ±0,257	2 (3,85)	1 (1,92)	2 (3,85)	2 (3,85)	
6,5	42(4)	2 (4,76)	40 22:18	4,267 ±0,750	4,366 ±0,716	4,142 ±0,793	5 (12,50)	9 (22,50)	13 (3,25)	15 (35,71)	
7	44(4)	2 (4,55)	42 19:23	3,378 ±0,333	3,362 ±0,280	3,388 ±0,375	0	1 (2,38)	1 (2,38)	3 (6,82)	
7,5	39(4)	4 (10,26)	35 20:15	3,145 ±0,288	3,196 ±0,289	3,070 ±0,272	1 (2,86)	10 (28,57)	11 (31,43)	15 (38,46)	
8	42(4)	1 (2,38)	41 17:24	4,378 ±0,767	4,391 ±0,674	4,373 ±0,843	1 (2,44)	2 (4,88)	3 (7,32)	4 (9,52)	Ein Wurf mit 10 Feten Ossifikationsstö- ren des Hinterhauptes
8,5	38(4)	3 (7,89)	35 14:21	2,932 ±0,462	3,187 ±0,370	2,762 ±0,445	8 (22,86)	10 (28,57)	11 (31,43)	14 (36,84)	
9	56(4)	5 (8,93)	51 19:32	3,244 ±0,436	3,237 ±0,481	3,247 ±0,411	1 (1,96)	3 (5,88)	4 (7,84)	9 (16,07)	
9,5	41(4)	11 (26,83)	30 11:19	4,078 ±0,289	4,147 ±0,229	4,036 ±0,321	2 (6,67)	13 (43,33)	15 (50,00)	26 (63,41)	1 Kümmerling
10	48(4)	5 (10,42)	43 15:28	4,107 ±0,396	4,240 ±0,494	4,061 ±0,388	5 (11,63)	11 (25,58)	14 (32,56)	19 (39,58)	1 Kümmerling
Totale Mittel- werte	402(36)	33 (8,21)	369 158:211	3,677 ±0,538	3,750 ±0,529	3,622 ±0,553	25 (6,774)	60 (16,27)	74 (20,33)	107 (26,62)	

VERSUCH III

Rippenanomalien: 27 Feten waren einseitig,
33 Feten waren beidseitig betroffen
Wirbelanomalien: Die Thorakalwirbel 10 - 13 waren am
häufigsten betroffen Th 10: 10,64 %
11: 14,89 %

75 % O₂
25 % N₂

Mittl. Wurfsöße
10,222
± 3,270

4.4. Versuch IV (75 % N_2O + 25 % O_2) (siehe Fig. 4, Übersicht 4)

Bei diesem Versuch wurden nur 5 Feten mit Wirbelanomalien gefunden, 4 davon am 8. Tag post conc.

Zwischen den Mittelwerten der Rippenanomalien (Tab. 16) besteht keine Signifikanz, die Anzahl der Resorptionen ist im Vergleich zu Versuch II (100 % O_2) leicht erhöht ($p < 0,05$) (Tab. 36), im Vergleich zu Versuch III (25 % N_2O + 75 % O_2) stärker erhöht (Tab. 38).

Durch die hohe Zahl der Wirbelanomalien ist die Gesamtzahl der Anomalien (Wirbel- und Rippenanomalien) bei Versuch II höher als bei Versuch IV (Tab. 26), während bei den Mittelwerten der Anomalien plus Resorptionen (Tab. 46) kein signifikanter Unterschied zwischen Versuch II und IV besteht.

VERSUCH V

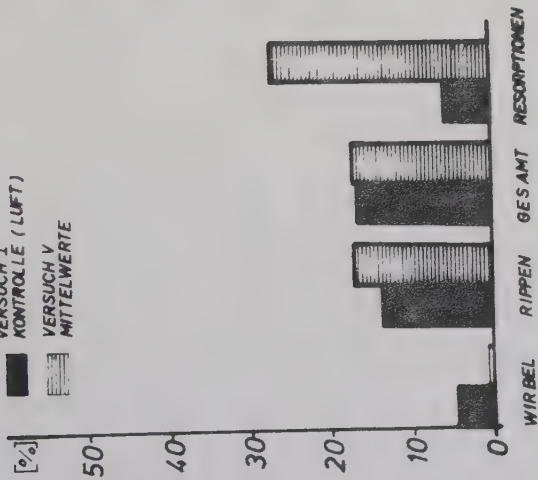
50% O₂ 50% N₂O

DAUER 12Std., FLOW: 2l/min.

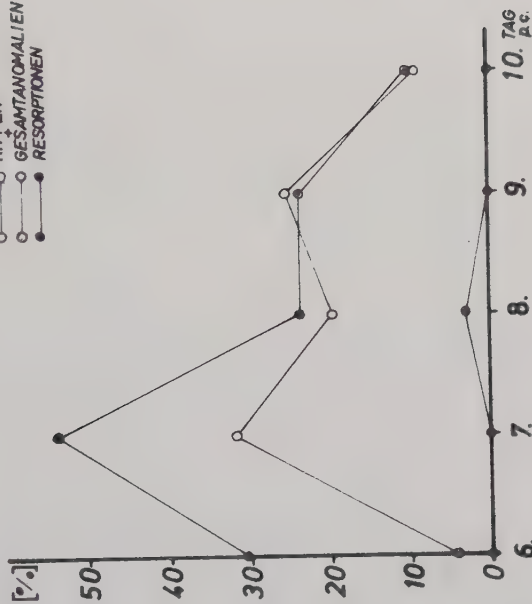
ANOMALIEN

VERSUCH I
KONTROLLE (LUFT)

VERSUCH V
MITTELWERTE



WIRBEL
RIPPEN
GESAMTANOMALIEN
RESORPTIONEN



Übersicht 4

Versuchs- tag	Implan- tation	Resorpt. (%)	Lebende ♂:♀	Gewicht (Gramm)	Anomalien (%)			Gesamtanom. + Resorpt. (%)	Bemerkungen
					Wirbel- anom.	Rippen- anom.	Vertebra- anom.		
6	45	¹ (2,22)	44 18:26	3,233 ±0,276	¹ (2,27)	³ (40,91)	¹ (40,91)	¹ (40,91)	
7	46	¹ (2,17)	45 20:25	3,138 ±0,371	0	⁵ (1,11)	⁵ (11,11)	¹ (13,33)	
8	47	³ (6,76)	44 21:23	3,526 ±0,47	4 (9,09)	¹² (27,27)	¹² (27,27)	¹⁵ (71,11)	Pol mit Trennung fas aller Ossifikationszei- ten und Verschiebung Gefäßeinander, dazu Skoliose und Lumbal- rippeinstumpel rechts
9	52	¹¹ (21,15)	41 20:21	3,255 ±0,254	0	⁷ (14,63)	⁶ (14,63)	¹¹ (29,29)	
10	48	⁷ (14,58)	41 21:20	3,299 ±0,249	0	⁵ (12,20)	¹ (12,20)	¹² (55,00)	
		²³ (9,663)	215 99:116	3,278 ±0,229	⁵ (2,482)	⁴⁶ (21,394)	⁴⁶ (21,394)	⁶⁹ (28,991)	

Mittl. Würflänge: 10,750
± 3,275

Rippenanomalien: 22 waren einseitig,
24 waren beidseitig betroffen

VGRS CH IV

25 % O₂
75 % N₂O

1.5. Versuch V (N_2O 50 % + O_2 50 %)
(siehe Fig. 5, Übersicht 5)

Es wurde nur ein Fetus mit Wirbelanomalien gefunden, statistisch signifikant weniger Rippenanomalien als bei Versuch II und III (Tab. 17 + 19), aber eine hohe Anzahl von Resorptionen: von 218 Implantationen waren 59, d.h. über 27 % (= Mittelwert der einzelnen Versuchstage) (Tab. 35, 37, 39).

Resorptionen werden zu den Anomalien bzw. Mißbildungen gerechnet (Gottschewski, 19): Die Tabellen 45, 47 und 49 zeigen, daß dieser Versuch ($\text{O}_2 : \text{N}_2\text{O} = 50 : 50$) die höchste Anomalienquote aufweist.

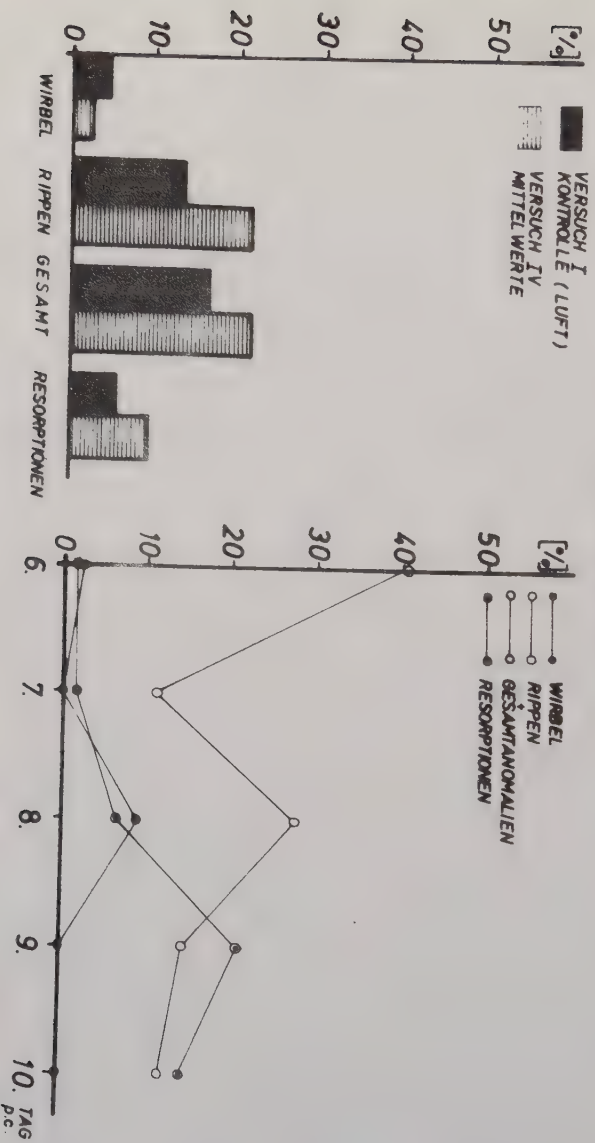
VERSUCH IV

25% O₂ 75% N₂O

DAUER 12Std., FLOW: 2l/min.

Fig.4

ANOMALIEN



Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	Resorpt. (%)	Lebende ♂: ♀	Gewicht (Gramm)	Wirbel- anom. (%)	Anomalien (%)		Gesamtanom. + Resorpt. (%)	Bemerkungen
						Rippen- anom. (%)	Gesamt- anom. (%)		
6	33	10 (30,30)	23 12:11	3,794 ±0,479	0	1 (4,35)	1 (4,35)	11 (33,33)	
7	41	22 (53,66)	19 6:13	3,369 ±0,531	0	6 (31,58)	6 (31,58)	28 (68,29)	
8	47	11 (23,40)	36 20:16	3,758 ±0,281	1 (2,73)	7 (19,44)	7 (19,44)	18 (38,30)	1 toter Fet
9	47	11 (23,40)	30 13:18	2,805 ±0,609	0	3 (25,00)	3 (25,00)	20 (42,55)	5♂ + 5♀: unterentwickeltes Sternum
10	50	5 (10,00)	45 20:25	3,436 ±0,451	0	4 (8,89)	4 (8,89)	9 (18,00)	2 Kümmerlinge
		59 (27,063)	159 76:83		1 (0,639)	27 (16,980)	27 (16,980)	69 (13,448)	

Mittl. Wurfhöhe: 7,35
+4,001

VERSUCH V

50 ♂ 50
50 ♀ 50

4.6. Anomalien der Weibchen und Männchen
(Fig. 6 + 7, Übersicht 6 + 7)

In den Versuchen IV und V (siehe unter 4.4. und 4.5.) wurden die weiblichen und männlichen Feten getrennt auf Anomalien untersucht. Die 5 Feten mit Wirbelanomalien (Versuch IV) waren Weibchen, aber statistisch höhere Prozentzahlen der Gesamtanomalien wurden bei den Männchen gefunden (Tab. 51-54).

Für die Behauptung, daß die meisten Resorptionen Männchen gewesen waren (Fink u.a., 15), konnte kein Beweis erbracht werden: auch im Kontrollversuch war die Anzahl der lebenden Männchen plus Resorptionen sehr viel kleiner als die Anzahl der Weibchen:

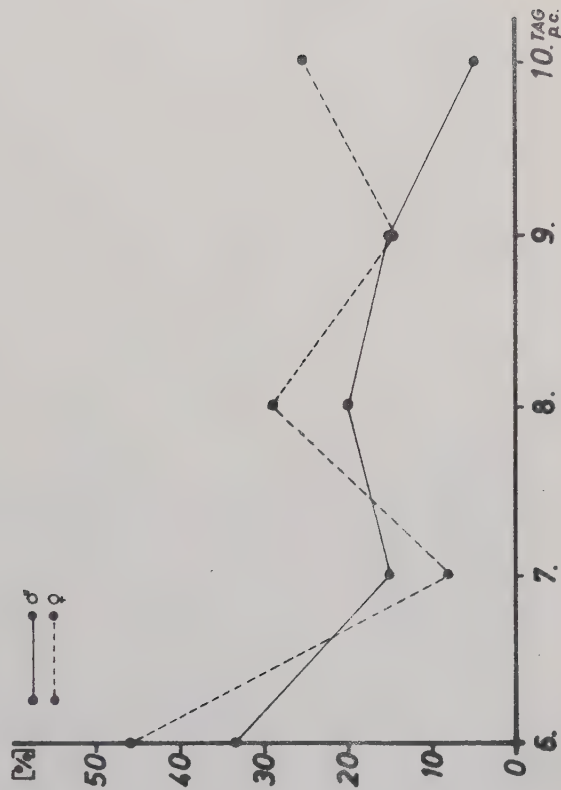
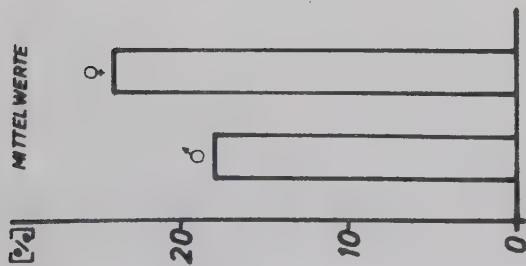
143 Männchen, 219 Weibchen + 21 Resorptionen

Einen Überblick über die Ergebnisse zeigen die Fig. 8, 9 und 10.

VERSUCH - IV 25% O₂ 75% N₂O

Fig.6

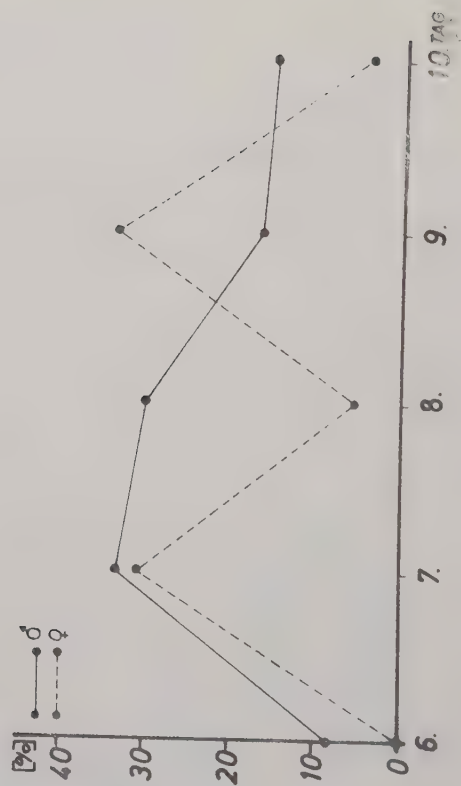
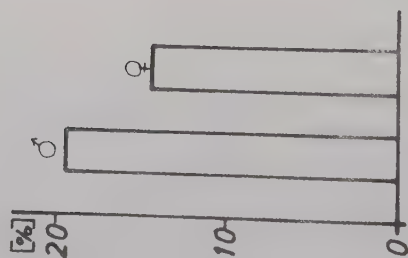
ANOMALIEN



VERSUCH - V 50% O₂ 50% N₂O ANOMALIEN

Fig.7

MITTELWERTE



Versuchs- tag	Feten ♂ + ♀ (Resorpt.)	Gewicht in Gramm ♂	♀	Anomalien (%)			Gesamtanom. ♂+Resorpt. (%)	♀
				Wirbel- anom. (%)	Rippen- anomalien (%)	Gesamt- anomalien (%)		
6	18+20 (1)	3,335 ±0,22	3,163 ±0,288	1 (3,85)	6 (33,33)	12 (46,15)	7 (36,84)	13 (46,15)
7	20+25 (1)	3,316 ±0,339	2,995 ±0,339	0	3 (15,00)	2 (8,00)	4 (19,05)	3 (11,54)
8	20+24 (3)	3,657 ±0,368	3,418 ±0,360	4 (16,67)	5 (20,00)	7 (29,17)	8 (34,78)	10 (37,04)
9	20+21 (11)	3,325 ±0,218	3,179 ±0,264	0	3 (15,00)	3 (14,29)	14 (45,16)	14 (43,75)
10	21+20 (7)	3,365 ±0,204	3,230 ±0,277	0	1 (4,76)	4 (25,00)	8 (28,57)	11 (40,74)
		3,387 ±0,240	3,221 ±0,247					
		Mittelwerte						

Länge der ♂♂ : 31,735 mm
± 2,829

♀♀ : 31,807 mm
± 2,565

Bemerkungen

Bei den männlichen
Feten wurden keine
Wirbelanomalien
gefunden

VERSUCH IV

25 % O₂
75 % N₂O

Anomalien der Männchen und Weibchen

Ver- suchs- tag	Feten ♂ + ♀ (Resorpt.)	Gewicht in Gramm		Wirbel- anom. (%)	Anomalien (%)		Gesamtanom. + Resorpt. ♂ (%) ♀	Bemerkungen
		♂	♀		♂ anomalien (%)	♀		
6	12:11 (10)	4,141 ±0,828	3,645 ±0,341	0	1 (8,33)	0	11 (50,00)	10 (47,62)
7	6:13 (22)	3,651 ±0,302	3,238 ±0,572	0	2 (33,33)	4 (30,77)	24 (85,71)	26 (74,29)
8	20:16 (11)	3,916 ±0,232	3,587 ±0,199	1 (5,00)	6 (30,00)	1 (6,25)	17 (54,84)	12 (44,44)
9	18:18 (11)	2,883 ±0,707	2,773 ±0,569	0	3 (16,67)	6 (33,33)	14 (48,28)	17 (58,62)
10	20:25 (5)	3,490 ±0,484	3,391 ±0,406	0	3 (15,00)	1 (4,00)	8 (32,00)	4 (13,33)
		Mittelwerte						
		3,550 ±0,561	3,297 ±0,455					

Bei den weib-
lichen Feten wur-
den keine Wirbel-
anomalien gefunden

VERSUCH V

50 % O₂
50 % N₂O

Länge der ♂♂: 33,469 ± 4,246 mm

♀♀: 33,080 ± 4,178 mm

Anomalien der Männchen und Weibchen

Fig.8

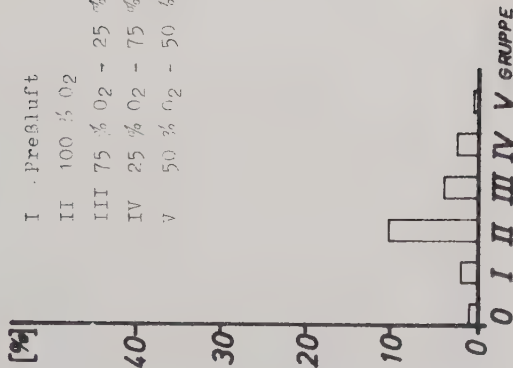
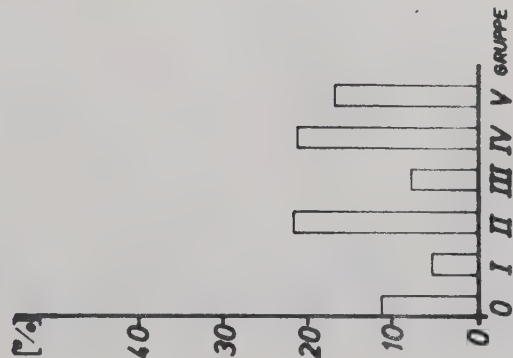
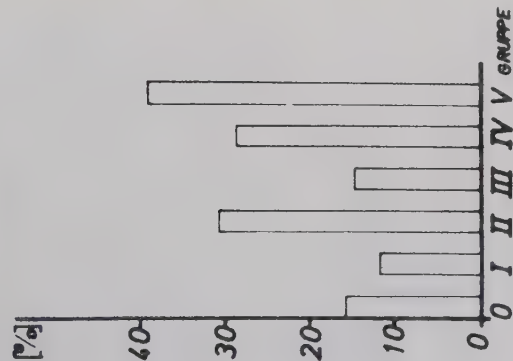
VERSUCH I - V

GESAMTANOMALIE +

RESORPTIONEN

RIPPENANOMALIEN

WIRBELANOMALIEN



I - Preßluft
 II 100 % O₂
 III 75 % O₂ - 25 % N₂O
 IV 25 % O₂ - 75 % N₂O
 V 50 % O₂ - 50 % N₂O

VERSUCH I - V

GESAMTANOMALIEN

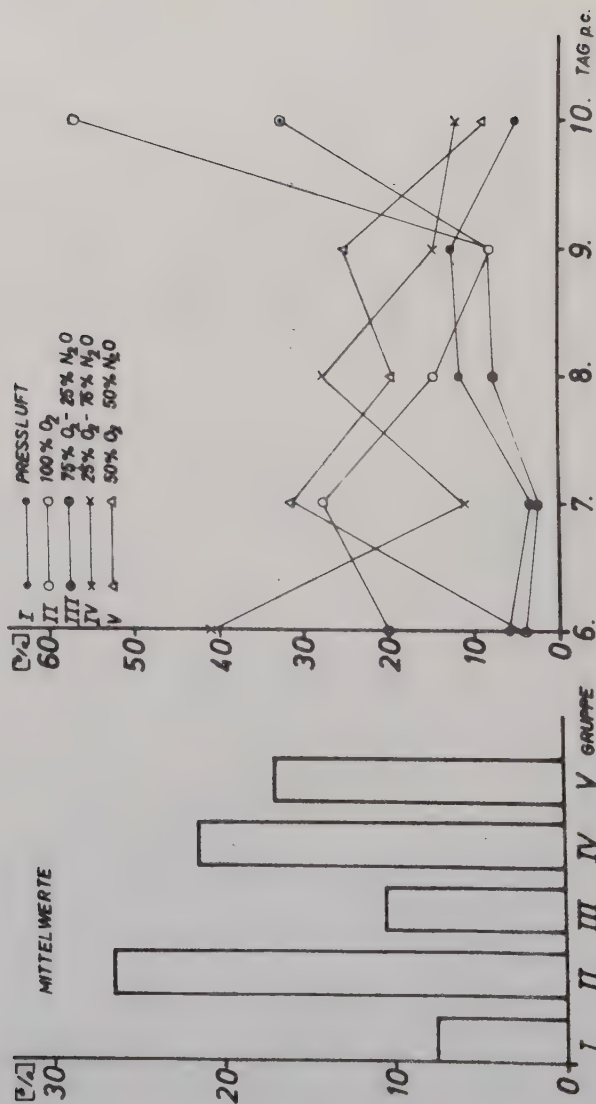
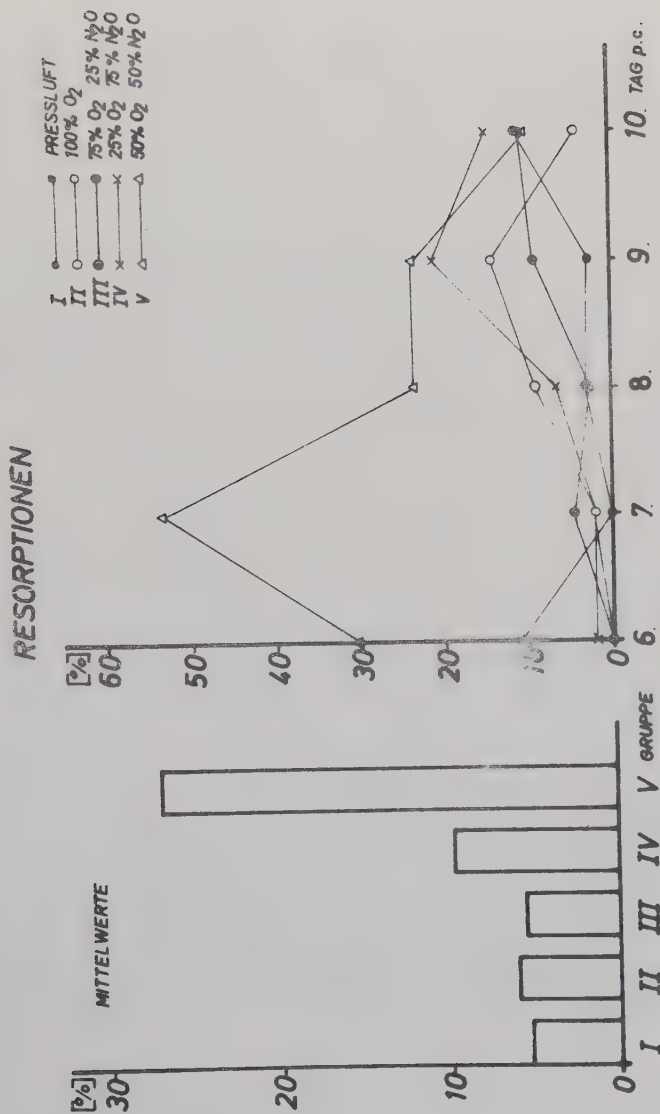


Fig.9

VERSUCH I - V

Fig.10



D. Diskussion

In den Jahren 1953 - 1956 wurde zum ersten Male auf die Toxizität von Lachgas nach längerer Anwendung bei der Behandlung des Tetanus hingewiesen. Lassen (35,36) und andere Autoren (5,6,38, 42,52) erkannten, daß Lachgas Leukopenie und eine Depression des Knochenmarks hervorrief.

Kieler (29) wies 1957 in in vitro Versuchen nach, daß Herzmuskulgewebe von Mäuseembryonen unter verschiedenen Konzentrationen von Lachgas und Sauerstoff im Wachstum gehemmt wurde. Schon 2 Jahre davor hatte Hosein (25) einen reduzierten Sauerstoffverbrauch im Rattenhirngewebe, das von einer Atmosphäre von $O_2 + N_2O$ umgeben war, festgestellt. Green und Eastwood (22) zeigten 1963, daß Lachgas bei Albinoratten toxisch auf das Knochenmark wirkte und im peripheren Blut eine Leukopenie hervorrief. Andere Autoren (13,20,26,47) veröffentlichten ähnliche Ergebnisse. Lassen (37) und Eastwood (13) waren es auch, die Lachgas bei der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie anwandten: bei Anwendung über mehrere Tage von N_2O -Konzentrationen bis zu 60 % wurde eine Reduktion der weißen Blutkörperchen erzielt. Fink (14) inokulierte Mäusen ein Fibrosarkom und fand "a carcinostatic action of N_2O ". Ähnliche Effekte fanden Parbrook (49) und Cunitz u. Weis (10). Da die Möglichkeit bestand, daß Lachgas auch embryonales Gewebe schädigen könnte, wurden Versuche mit bebrüteten Hühnereiern unternommen: Rector u. Eastwood (51), Smith u.a. (55) und Snegireff u. Eastwood (57) fanden eine erhöhte Mortalität der Embryonen, wenn die Eier in einer Atmosphäre von mindestens 80 % N_2O und O_2 inkubiert wurden. Parbrook u.a. (46) endlich fanden bei den Embryonen schwangerer Albinoratten eine erhöhte Mortalität, wenn sie einer Atmosphäre von 60 % N_2O , 21 % $O_2 + N_2$

für 24 Stunden ausgesetzt waren. Fink u.a. (15) und Shepard u. Fink (53) veröffentlichten 1967 folgende Ergebnisse über die Wirkung von Lachgas bei Ratten: 70 % N_2O + 30 % O_2 im Atmungsgemisch am 9. Tag post conc. riefen bei 54 von 108 Feten Rippen- und Wirbelanomalien hervor.

Unsere Untersuchungen stimmen weitgehend mit den Ergebnissen von Parbrook und Fink überein: Lachgas hat teratogene Wirkung, deren Mechanismus nicht geklärt ist, wie man aus der Vielzahl der Theorien über den Angriffspunkt von N_2O ersehen kann: Östergren (45) glaubt, daß Lachgas einen c-mitotischen Effekt aufweist; Hosein (25) ist der Meinung, daß die Cytochrome in den Zellen N_2O -empfindlich sind; Andersen (2) und Barnard (3) vermuten den Angriffspunkt auf den Elektronentransport in den Mitochondrien. Shepard u. Fink (53) haben bewiesen, daß die O_2 -Aufnahme von Zellkulturen bei hohen Konzentrationen von Lachgas verringert ist. Green u.a. (20) behandelten Ratten über mehrere Tage mit 70 % N_2O und fanden eine Abnahme von DNA im Thymusgewebe, eine Reduktion der Zellzahl und damit möglicherweise eine Abnahme der mitotischen Aktivität.

Bei unseren Versuchen verwandten wir Lachgas mit einem Gehalt an Stickstoffmonoxyd und Stickstoffdioxid unter 5 ppm v/v. Eine toxische Wirkung dieser Oxyde (8, 17, 23, 50) kann daher nahezu ausgeschlossen werden. Auch auf die toxische Wirkung von Sauerstoff muß hingewiesen werden (Karsner, 28). Tierversuche zeigten, daß bei Einatmung von reinem Sauerstoff die Lungen geschädigt und das Wachstum behindert werden (11, 12, 61, 66).

Wir begannen mit unseren Versuchen am 6. Tage post conc., da ab diesem Tage die morphologische Organdeterminierung der Primitivorgane stattfindet (31 - 33). Für diese Phase sind abgestorbene Keime, Feten mit normaler Entwicklung und Kyemathopathien charakteristisch. J. Wilson (62) und Koll (30) bemerkten, daß der Tag 9 die stärkste Sensibilität in bezug auf Resorptionen, tote und mißgebildete Feten zeigt. Die teratogene Wirkung eines Mittels ist nicht nur von der Dosis, sondern auch vom Zeitpunkt der Applikation abhängig (Frohberg, 18). Dabei ist zu beachten, daß die durch Mißbildungen gekennzeichnete sensible Phase bei Anwendungen höherer Konzentrationen breiter wird; die Anzahl der Resorptionen (Brock u. Kreybig, 7) ist ebenfalls erhöht. In unseren Versuchen zeigte sich bei der Behandlung der Tiere mit hohen Konzentrationen von O_2 (S. 19 + 22) eine Erhöhung der W i r b e l -anomalien in der Zeit vom 7,5. bis 10. Tag post conc. auf maximal 28,26 % (mit Preßluft 14,3 %), eine Erhöhung der R i p p e n anomalien auf maximal 60,9 % (mit Preßluft 45,24%) und der R e s o r p t i o n e n auf 15,9 % (mit Preßluft 10,9 %). Bei abnehmender O_2 - und zunehmender N_2O -Konzentration änderte sich das Bild insoweit, als sich die Periode der maximalen Schädigung der Feten auf den Zeitraum vom 6. - 7. Tag verschob (S. 25 + S. 28).

Das Maximum der R i p p e n anomalien bei einem N_2O/O_2 Gemisch im Verhältnis 75 : 25 war 41 %; bei einem Mischungsverhältnis von 25 : 75 betrug es 22,5 % und bei Beatmung mit Preßluft war es 6 %.

Das Maximum der A n o m a l i e n und R e s o r p t i o n e n betrug bei einem N_2O/O_2 Gemisch von 75 : 25 42,22 %; bei einem Mischungsverhältnis von 25 : 75 35,71 % und bei Preßluftbeatmung 6 %.

Das Maximum der R e s o r p t i o n e n war bei einem N_2O/O_2 -Gemisch von 75 : 25 53,66 %, bei einem Mischungsverhältnis von 25 : 75 4,76 % und bei Beatmung mit Preßluft 10,81 %.

Wir können also zusammenfassen: Hohe Konzentrationen von Sauerstoff schädigen den Keim vornehmlich während der Ausbildung der Primitivorgane, bei hoher Konzentration von Lachgas hingegen tritt die Schädigung während und kurz nach der Nidation ein.

E. Zusammenfassung

- (1) Der Einfluß von 100 % O_2 , 75 % + 25 % N_2O , 25 % O_2 + 75 % N_2O und 50 % O_2 + 50 % N_2O auf die Keimentwicklung der Ratte wurde untersucht.

Weibliche Ratten wurden zwischen dem 6. und 10. Schwangerschaftstag über 12 Stunden den oben angeführten Sauerstoff-Lachgasgemischen ausgesetzt.

- (2) Untersucht wurden die Feten auf Wirbel- und Rippenanomalien sowie auf die Anzahl der Resorptionen.
- (3) Sowohl Lachgas als auch Sauerstoff haben teratogene Wirkung.
- (4) Reiner Sauerstoff ruft die höchste Rate der Gesamtanomalien hervor, Lachgas erhöht die Anzahl der Resorptionen.
- (5) Die höchste Resorptionsquote (= Keimtod) ruft eine Mischung von 50 % N_2O : 50 % O_2 hervor.
- (6) Lachgas schädigt den Feten vornehmlich während und nach der Nidation, Sauerstoff hat dagegen einen ungünstigen Einfluß auf die Ausbildung der Primitivorgane.

Anhang:

Statistische Auswertung

Tab. 1

Wirbelanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		II	O ₂ : 100%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	-	-	35	14,285	21,442	xxx
6,5	42	14,284	10,309	34	26,471	31,146	xx
7	54	1,851	3,158	44	4,545	10,571	k.S.(0,1)
7,5	38	-	-	46	15,216	16,093	xxx
8	35	8,570	14,780	41	-	-	xxx
8,5	37	2,702	5,217	42	-	-	xxx
9	40	-	-	37	2,702	4,832	xxx
9,5	42	14,284	16,359	37	18,921	24,104	k.S.(0,4)
10	41	-	-	46	28,261	40,809	xxx
Mittelwert	362	4,695	5,809	362	12,154	10,434	xxx

Tab. 2

Wirbelanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	-	-	52	3,846	3,463	xxx
6,5	42	14,284	10,309	40	12,500	27,486	k.S.
7	54	1,851	3,158	42	-	-	xxx
7,5	38	-	-	35	2,857	4,583	xxx
8	35	8,570	14,780	41	2,438	4,078	xx
8,5	37	2,702	5,217	35	22,857	33,060	xxx
9	40	-	-	51	1,960	3,568	xxx
9,5	42	14,284	16,358	30	6,665	4,118	xx
10	41	-	-	43	11,626	20,593	xxx
Mittelwert	362	4,695	5,809	369	6,774	6,643	xxx

Tab. 3

Wirbelanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100%		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	35	14,285	21,442	52	3,846	3,463	xxx
6,5	34	26,471	31,146	40	12,500	27,486	x
7	44	4,545	10,571	42	-	-	xxx
7,5	46	15,216	16,093	35	2,857	4,583	xxx
8	41	-	-	41	2,438	4,078	xxx
8,5	42	-	-	35	22,857	33,060	xxx
9	37	2,702	4,832	51	1,960	3,568	k.S.
9,5	37	18,921	24,104	30	6,665	4,118	xx
10	46	28,261	40,809	43	11,626	20,593	xx
Mittel- wert	362	12,154	10,434	369	6,774	6,643	xxx

Tab. 4

Wirbelanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	33	-	-	44	1,859	3,709	xxx
7	54	1,851	3,158	45	-	-	xxx
8	35	8,570	14,780	44	8,407	14,730	k.S.
9	40	-	-	41	-	-	-
10	41	-	-	41	-	-	-
Mittel- wert	203	1,969	3,121	215	2,482	8,163	k.S.

Tab. 5

Wirbelanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	33	-	-	23	-	-	-
7	54	1,851	3,158	19	-	-	x
8	35	8,570	14,780	36	2,809	3,789	x
9	40	-	-	36	-	-	-
10	41	-	-	45	-	-	-
Mittel- wert	203	1,969	3,121	159	0,629	2,114	xx

Tab. 6

Wirbelanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	35	14,285	21,442	44	1,859	3,709	xxx
7	44	4,545	10,571	45	-	-	xxx
8	41	-	-	44	8,407	14,730	xxx
9	37	2,702	4,832	41	-	-	xxx
10	46	28,261	40,809	41	-	-	xxx
Mittel- wert	203	10,344	10,749	215	2,482	8,163	xxx

Tab. 7

Wirbelanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100 %		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	35	14,285	21,442	23	-	-	xxx
7	44	4,545	10,571	19	-	-	k.S.(0,1)
8	41	-	-	36	2,809	3,789	xxx
9	37	2,702	4,832	36	-	-	xxx
10	46	28,261	40,809	45	-	-	xxx
Mittelwert	203	10,344		159	0,629	2,114	xxx

Tab. 8

Wirbelanomalien

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	52	3,846	3,463	44	1,859	3,709	xx
7	42	-	-	45	-	-	-
8	41	2,438	4,078	44	8,407	14,730	xx
9	51	1,960	3,568	41	-	-	xxx
10	43	11,626	20,593	41	-	-	xxx
Mittelwert	229	3,929	3,909	215	2,482	8,163	xxx

Tab. 9

Wirbelanomalien

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student- Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	52	3,846	3,463	23	-	-	xxx
7	42	-	-	19	-	-	-
8	41	2,438	4,078	36	2,809	3,789	k.S.
9	51	1,960	3,568	36	-	-	xxx
10	43	11,626	20,593	45	-	-	xxx
Mittel- wert	229	3,929	3,909	159	0,629	2,114	xxx

Tab. 10

Wirbelanomalien

Versuch	V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50 %		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	23	-	-	44	1,859	3,709	xx
7	19	-	-	45	-	-	-
8	36	2,809	3,789	44	8,407	14,730	xxx
9	36	-	-	41	-	-	-
10	45	-	-	41	-	-	-
Mittel- wert	159	0,629	2,114	215	2,482	8,163	xxx

Tab. 11

Rippenanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		II	O ₂ : 100%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	35	8,571	14,217	k.S.
6,5	42	14,284	4,195	34	35,294	30,257	xxx
7	54	1,852	3,016	44	27,274	33,801	xxx
7,5	38	7,894	6,739	46	60,869	28,383	xxx
8	35	2,856	4,927	41	14,632	14,866	xxx
8,5	37	27,027	25,263	42	23,810	18,417	k.S.
9	40	12,498	15,298	37	5,404	4,896	xx
9,5	42	45,240	27,657	37	10,811	9,149	xxx
10	41	4,876	4,024	46	47,826	35,119	xxx
Mittelwert	362	13,535	13,573	362	27,347	18,275	xxx

Tab. 12

Rippenanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	52	1,922	3,197	xxx
6,5	42	14,284	4,195	40	22,501	15,619	xxx
7	54	1,852	3,016	42	2,380	4,045	k.S.
7,5	38	7,894	6,739	35	28,569	30,977	xxx
8	35	2,856	4,927	41	4,877	5,110	k.S.(0,
8,5	37	27,027	25,263	35	28,571	30,960	k.S.
9	40	12,498	15,298	51	5,882	6,208	xx
9,5	42	45,240	27,657	30	43,332	15,179	k.S.
10	41	4,876	4,024	43	25,580	14,731	xxx
Mittelwert	362	13,535	13,573	369	16,269	13,530	xx

Tab. 13

Rippenanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100%		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	35	8,571	14,217	52	1,922	3,197	xxx
6,5	34	35,294	30,257	40	22,501	15,619	x
7	44	27,274	33,801	42	2,380	4,045	xxx
7,5	46	60,869	28,383	35	28,569	30,977	xxx
8	41	14,632	14,866	41	4,877	5,110	xxx
8,5	42	23,810	18,417	35	28,571	30,960	k.S.
9	37	5,404	4,896	51	5,882	6,208	k.S.
9,5	37	10,811	9,149	30	43,332	15,179	xxx
10	46	47,826	35,119	43	25,580	14,731	xxx
Mittelwert	362	27,347	18,275	369	16,269	13,530	xxx

Tab. 14

Rippenanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	44	40,909	31,041	xxx
7	54	1,852	3,016	45	11,112	11,968	xxx
8	35	2,856	4,927	44	27,272	37,461	xxx
9	40	12,498	15,298	41	14,631	14,764	k.S.
10	41	4,876	4,024	41	12,194	6,408	xxx
Mittelwert	203	5,417	3,820	215	21,394	11,516	xxx

Tab. 15

Rippenanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		V	O ₂ : 50 % N ₂ O: 50 %		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	23	4,346	3,898	k.S.(0,3)
7	54	1,852	3,016	19	31,578	24,781	xxx
8	35	2,856	4,927	36	19,445	12,673	xxx
9	40	12,498	15,298	36	25,000	6,897	xxx
10	41	4,876	4,024	45	8,887	11,138	x
Mittel- wert	203	5,417	3,820	159	16,980	9,141	xxx

Tab. 16

Rippenanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	35	8,571	14,217	44	40,909	31,041	xxx
7	44	27,274	33,801	45	11,112	11,968	xxx
8	41	14,632	14,866	44	27,272	37,461	x
9	37	5,404	4,896	41	14,631	14,764	xxx
10	46	47,826	35,119	41	12,194	6,408	xxx
Mittel- wert	203	22,166	15,832	215	21,394	11,516	k.S.

Tab. 17

Rippenanomalien

Versuch	II	O_2 : 100%		V	O_2 : 50% N_2O : 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	35	8,571	14,217	23	4,346	3,898	k.S.(0,2
7	44	27,274	33,801	19	31,578	24,781	k.S.
8	41	14,632	14,866	36	19,445	12,673	k.S.(0,2
9	37	5,404	4,896	36	25,000	6,897	xxx
10	46	47,826	35,119	45	8,887	11,138	xxx
Mittel- wert	203	22,166	15,832	159	16,980	9,141	xxx

Tab. 18

Rippenanomalien

Versuch	III	O_2 : 75% N_2O : 25%		IV	O_2 : 25% N_2O : 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	52	1,922	3,197	44	40,909	31,041	xxx
7	42	2,380	4,045	45	11,112	11,968	xxx
8	41	4,877	5,110	44	27,272	37,461	xxx
9	51	5,882	6,208	41	14,631	14,764	xxx
10	43	25,580	14,731	41	12,194	6,408	xxx
Mittel- wert	229	7,859	8,676	215	21,394	11,516	xxx

Tab. 19

Rippenanomalien

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- Zahl	% Anomalien	s	P
6	52	1,922	3,197	23	4,346	3,898	xx
7	42	2,380	4,045	19	31,578	24,781	xxx
8	41	4,877	5,110	36	19,445	12,673	xxx
9	51	5,882	6,208	36	25,000	6,897	xxx
10	43	25,580	14,731	45	8,887	11,138	xxx
Mittel- wert	229	7,859	8,676	159	16,980	9,141	xxx

Tab. 20

Rippenanomalien

Versuch	V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75 %		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	23	4,346	3,898	44	40,909	31,041	xxx
7	19	31,578	24,781	45	11,112	11,968	xxx
8	36	19,445	12,673	44	27,272	37,461	k.S.(0,3)
9	36	25,000	6,897	41	14,631	14,764	xxx
10	45	8,887	11,138	41	12,194	6,408	k.S.(0,1)
Mittel- wert	159	16,980	9,141	215	21,394	11,516	xxx

Tab. 21 Gesamtanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		II	O ₂ : 100%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	35	20,001	31,520	xx
6,5	42	23,807	14,912	34	38,235	27,721	xxx
7	54	3,703	3,476	44	27,274	33,801	xxx
7,5	38	7,894	6,739	46	60,868	28,384	xxx
8	35	11,427	19,706	41	14,632	14,866	k.S.
8,5	37	29,730	22,700	42	23,810	18,417	k.S.(0,3)
9	40	12,498	15,298	37	8,106	8,889	k.S.(0,2)
9,5	42	47,568	28,723	37	24,326	21,900	xxx
10	41	4,876	4,024	46	56,522	42,509	xxx
Mittelwert	362	16,291	14,081	362	31,491	17,593	xxx

Tab. 22 Gesamtanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	52	3,846	3,463	x
6,5	42	23,807	14,912	40	32,501	23,642	x
7	54	3,703	3,476	42	2,380	4,045	k.S.(0,1)
7,5	38	7,894	6,739	35	31,426	31,448	xxx
8	35	11,427	19,706	41	7,316	7,987	k.S.(0,3)
8,5	37	29,730	22,700	35,	31,428	29,501	k.S.
9	40	12,498	15,298	51	7,845	7,816	k.S.(0,1)
9,5	42	47,568	28,723	30	50,001	14,042	k.S.
10	41	4,876	4,024	43	32,558	22,715	xxx
Mittelwert	362	16,291	14,081	369	20,330	23,889	xx

Tab. 23 Gesamtanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100%		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	35	20,001	31,520	52	3,846	3,463	xxx
6,5	34	38,235	27,721	40	32,501	23,642	k.S.
7	44	27,274	33,801	42	2,380	4,045	xxx
7,5	46	60,868	28,384	35	31,426	31,448	xxx
8	41	14,632	14,866	41	7,316	7,987	xx
8,5	42	23,810	18,417	35	31,428	29,501	k.S.(0,2)
9	37	8,106	8,889	51	7,845	7,816	k.S.
9,5	37	24,326	21,900	30	50,001	14,042	xxx
10	46	56,522	42,509	43	32,558	22,715	xxx
Mittelwert	362	31,491	17,593	369	20,330	23,889	xxx

Tab. 24 Gesamtanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	44	40,909	31,041	xxx
7	54	3,703	3,476	45	11,112	11,968	xxx
8	35	11,427	19,706	44	27,272	37,461	xx
9	40	12,498	15,298	41	14,631	14,764	k.S.
10	41	4,876	4,024	41	12,194	6,408	xxx
Mittelwert	203	7,387	3,634	215	21,394	11,516	xxx

Tab. 25

Gesamtanomalien

Versuch	I	Kontrolle: Luft		V	O ₂ : 50% N ₂ O : 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	33	6,059	6,740	23	4,346	3,898	k.S.
7	54	3,703	3,476	19	31,578	24,781	xxx
8	35	11,427	19,706	36	19,445	12,673	x
9	40	12,498	15,298	36	25,000	6,897	xxx
10	41	4,876	4,024	45	8,887	11,138	x
Mittel- wert	203	7,387	3,634	159	16,980	9,141	xxx

Tab. 26

Gesamtanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O : 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	35	20,001	31,520	44	40,909	31,041	xxx
7	44	27,274	33,801	45	11,112	11,968	xxx
8	41	14,632	14,866	44	27,272	37,461	x
9	37	8,106	8,889	41	14,631	14,764	x
10	46	56,522	42,889	41	12,194	6,408	xxx
Mittel- wert	203	26,600	17,415	215	21,394	11,516	xxx

Tab. 27

Gesamtanomalien

Versuch	II	O ₂ : 100%		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	35	20,001	31,520	23	4,346	3,898	x
7	44	27,274	33,801	19	31,578	24,781	k.S.
8	41	14,632	14,866	36	19,445	12,673	k.S. (0,2)
9	37	8,106	8,889	36	25,000	6,897	xxx
10	46	56,522	42,881	45	8,887	11,138	xxx
Mittelwert	203	26,600	17,415	159	16,980	9,141	xxx

Tab. 28

Gesamtanomalien

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	52	3,846	3,463	44	40,909	31,041	xxx
7	42	2,380	4,045	45	11,112	11,968	xxx
8	41	7,316	7,987	44	27,272	37,461	xxx
9	51	7,845	7,816	41	14,631	14,764	xx
10	43	32,558	22,715	41	12,194	6,408	xxx
Mittelwert	229	10,480	10,835	215	21,394	11,516	xxx

Tab. 29

Gesamtanomalien

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O : 25%		V	O ₂ : 50% N ₂ O : 50%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	52	3,846	3,463	23	4,346	3,898	k.S.
7	42	2,380	4,045	19	31,578	24,781	xxx
8	41	7,316	7,987	36	19,445	12,673	xxx
9	51	7,845	7,816	36	25,000	6,897	xxx
10	43	32,558	22,715	45	8,887	11,138	xxx
Mittelwert	229	10,480	10,835	159	16,980	9,141	xxx

Tab. 30

Gesamtanomalien

Versuch	V	O ₂ : 50% N ₂ O : 50%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O : 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	23	4,346	3,898	44	40,909	31,041	xxx
7	19	31,578	24,781	45	11,112	11,968	xxx
8	36	19,445	12,673	44	27,272	37,461	k.S.(0,3
9	36	25,000	6,897	41	14,631	14,764	xxx
10	45	8,887	11,138	41	12,194	6,408	k.S.(0,1
Mittelwert	159	16,980	9,141	215	21,394	11,516	xxx

Tab. 31 Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		II	O ₂ : 100%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	37	10,810	12,236	35	-	-	xxx
6,5	43	2,342	3,781	34	-	-	xxx
7	54	-	-	45	2,222	3,950	xxx
7,5	45	15,554	30,395	48	4,165	4,329	xx
8	36	2,776	3,982	45	8,888	16,817	x
8,5	39	4,081	4,966	42	-	-	xxx
9	41	2,439	5,444	43	13,954	24,083	xxx
9,5	42	-	-	44	15,908	17,237	xxx
10	46	10,868	15,275	48	4,165	3,895	xxx
Mittel-wert	383	5,482	13,802	384	5,728	12,948	k.S.

Tab. 32 Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	37	10,810	12,236	52	-	-	xxx
6,5	43	2,342	3,781	42	4,761	8,090	k.S.(0,1)
7	54	-	-	44	4,544	7,098	xxx
7,5	45	15,554	30,395	39	10,255	18,968	k.S.
8	36	2,776	3,982	42	2,380	4,045	k.S.
8,5	39	4,081	4,966	38	7,894	9,117	x
9	41	2,439	5,444	56	8,928	11,746	xxx
9,5	42	-	-	41	26,829	42,349	xxx
10	46	10,868	15,275	48	10,415	14,763	k.S.
Mittel-wert	383	5,482	13,802	402	8,209	18,179	k.S.

Tab. 33

Resorptionen

Versuch	II	O ₂ : 100%		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tation- en	% Resorpt. Implant.	s	Implan- tation- en	% Resorpt. Implant.	s	P
6	35	-	-	52	-	-	-
6,5	34	-	-	42	4,761	8,090	xxx
7	45	2,222	3,950	44	4,544	7,098	k.S.(0,1)
7,5	48	4,165	4,329	39	10,255	18,968	x
8	45	8,888	16,817	42	2,380	4,045	xx
8,5	42	-	-	38	7,894	9,117	xxx
9	43	13,954	24,083	56	8,928	11,746	k.S.(0,2)
9,5	44	15,908	17,237	41	26,829	42,349	k.S.(0,3)
10	48	4,165	3,895	48	10,415	14,763	xx
Mittel- wert	384	5,728	12,948	402	8,209	18,179	x

Tab. 34

Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tation- en	% Resorpt. Implant.	s	Implan- tation- en	% Resorpt. Implant.	s	P
6	37	10,810	12,236	45	2,222	4,204	xxx
7	54	-	-	46	2,173	3,920	xxx
8	36	2,776	3,982	47	6,382	11,671	k.S.(0,1)
9	41	2,439	5,444	52	21,153	36,625	xxx
10	46	10,868	15,275	48	14,582	25,525	k.S.
Mittel- wert	214	5,139	10,222	238	9,663	22,536	xx

Tab. 35

Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	37	10,810	12,236	33	30,303	46,669	xx
7	54	-	-	41	53,660	36,166	xxx
8	36	2,776	3,982	47	23,402	31,760	xxx
9	41	2,439	5,444	47	23,403	40,385	xxx
10	46	10,868	15,275	50	9,909	6,006	k.S.
Mittel-wert	214	5,139	10,222	198	27,063	36,581	xxx

Tab. 36

Resorptionen

Versuch	II	O ₂ : 100%		IV	O ₂ : 25% N ₂ : 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan-tatio-nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	35	-	-	45	2,222	4,204	xxx
7	45	2,222	3,950	46	2,173	3,920	k.S.
8	45	8,888	16,817	47	6,382	11,671	k.S.
9	43	13,954	24,083	52	21,153	36,625	k.S.
10	48	4,165	3,895	48	14,582	25,525	xx
Mittel-wert	216	6,018	14,202	238	9,663	22,536	x

Tab. 37

Resorptionen

Versuch	II	O ₂ : 100%		V	O ₂ : 50% N ₂ O : 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	35	-	-	33	30,303	46,669	xxx
7	45	2,222	3,950	41	53,660	36,166	xxx
8	45	8,888	16,817	47	23,402	31,760	xx
9	43	13,954	24,083	47	23,403	40,385	k.S.(0,2)
10	48	4,165	3,895	50	9,909	6,006	xxx
Mittel- wert	216	6,018	14,202	198	27,063	36,581	xxx

Tab. 38

Resorptionen

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O : 25%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O : 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	52	-	-	45	2,222	4,204	xxx
7	44	4,544	7,098	46	2,173	3,920	x
8	42	2,380	4,045	47	6,382	11,671	x
9	56	8,928	11,746	52	21,153	36,625	xx
10	48	10,415	14,763	48	14,582	25,525	k.S.
Mittel- werte	242	5,371	10,084	238	9,663	22,536	xx

Tab. 39

Resorptionen

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	52	-	-	33	30,303	46,669	xxx
7	44	4,544	7,098	41	53,660	36,166	xxx
8	42	2,380	4,045	47	23,402	31,760	xxx
9	56	8,928	11,746	47	23,403	40,385	xx
10	48	10,415	14,763	50	9,909	6,006	k.S.
Mittel- wert	242	5,371	10,084	198	27,063	36,581	xxx

Tab. 40

Resorptionen

Versuch	V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	Implan- tatio- nen	% Resorpt. Implant.	s	P
6	33	30,303	46,669	45	2,222	4,204	xxx
7	41	53,660	36,166	46	2,173	3,920	xxx
8	47	23,402	31,760	47	6,382	11,671	xxx
9	47	23,403	40,385	52	21,153	36,625	k.S.
10	50	9,909	6,006	48	14,582	25,567	k.S.(0,3)
Mittel- werte	198	27,063	36,581	238	9,663	22,536	xxx

Tab. 41 Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		II	O ₂ : 100%		Student- -Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	37	16,214	8,582	35	20,001	31,520	k.S.
6,5	43	25,580	16,947	34	38,235	27,721	k.S.
7	54	3,703	3,476	45	28,889	33,657	xxx
7,5	45	22,776	28,708	48	62,499	26,794	xxx
8	36	13,886	18,256	45	22,220	16,096	x
8,5	39	33,334	20,306	42	23,810	18,417	x
9	41	14,284	14,172	43	20,930	21,365	k.S.(0,1
9,5	42	47,620	28,753	44	36,364	24,613	x
10	46	15,214	14,791	48	58,334	42,497	xxx
Mittel- wert	383	20,914	12,423	384	35,454	15,626	xxx

Tab. 42 Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	37	16,214	8,582	52	3,846	3,463	xxx
6,5	43	25,580	16,947	42	35,715	18,554	xx
7	54	3,703	3,476	44	6,819	10,651	x
7,5	45	22,776	28,708	39	38,458	27,282	xx
8	36	13,886	18,256	42	9,522	6,712	k.S.(0,
8,5	39	33,334	20,306	38	36,841	30,401	k.S.
9	41	14,284	14,172	56	16,072	8,290	k.S.
9,5	42	47,620	28,753	41	63,415	23,970	xx
10	46	15,214	14,791	48	39,583	25,632	xxx
Mittel- wert	383	20,914	12,423	390	26,616	26,462	xxx

Tab. 43 Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	II	O ₂ : 100 %		III	O ₂ : 75% N ₂ O : 25%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	35	20,001	31,520	52	3,846	3,463	xxx
6,5	34	38,235	27,721	42	35,715	18,554	k.S.
7	45	28,889	33,657	44	6,819	10,651	xxx
7,5	48	62,499	26,794	39	38,458	27,282	xxx
8	45	22,220	16,096	42	9,522	6,712	xxx
8,5	42	23,810	18,417	38	36,841	30,401	xx
9	42	20,930	21,365	56	16,072	8,290	k.S.(0,1)
9,5	44	36,364	24,613	41	63,415	23,970	xxx
10	48	58,334	42,497	48	39,583	25,632	xx
Mittel- wert	384	35,454	15,626	390	26,616	26,462	xxx

Tab. 44 Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		IV	O ₂ : 25% N ₂ O : 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	37	16,214	8,582	45	42,222	31,567	xxx
7	54	3,703	3,476	46	13,044	10,478	xxx
8	36	13,886	18,256	47	31,914	35,659	xx
9	41	14,284	14,172	52	32,690	32,863	xxx
10	46	15,217	14,791	48	24,998	19,878	xx
Mittel- wert	214	12,081	4,937	238	28,991	29,222	xxx

Tab. 45

Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	I	Kontrolle: Luft		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student- -Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	37	16,214	8,582	33	33,337	44,758	x
7	54	3,703	3,476	41	68,291	31,548	xxx
8	36	13,886	18,256	47	38,297	23,879	xxx
9	41	14,284	14,172	47	42,553	31,262	xxx
10	46	15,217	14,791	50	17,999	14,493	k.S.
Mittel- wert	214	12,081	4,937	218	39,448	33,550	xxx

Tab. 46

Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	II	O ₂ : 100%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan- tatio- nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	35	20,001	31,520	45	42,222	31,567	xxx
7	45	28,889	33,657	46	13,044	10,478	xxx
8	45	22,220	16,096	47	31,914	35,659	k.S.(0,
9	43	20,930	21,365	52	32,690	32,863	x
10	48	58,334	42,497	48	24,998	19,878	xxx
Mittel- wert	215	31,065	14,981	238	28,991	29,222	k.S.

Tab. 47

Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	II	O_2 : 100%		V	O_2 : 50% N_2O : 50%		Student-t-Test
Versuchstag	Implantationen	% Anomalien + Resorpt.	s	Implantationen	% Anomalien + Resorpt.	s	P
6	35	20,001	31,520	33	33,337	44,758	k.S.(0,2
7	45	28,889	33,657	41	68,291	31,548	xxx
8	45	22,220	16,096	47	38,297	23,879	xxx
9	43	20,930	21,365	47	42,553	31,262	xxx
10	48	58,334	42,497	50	17,999	14,493	xxx
Mittelwert	215	31,065	14,981	218	39,448	33,550	xxx

Tab. 48

Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	III	O_2 : 75% N_2O : 25%		IV	O_2 : 25% N_2O : 75%		Student-t-Test
Versuchstag	Implantationen	% Anomalien + Resorpt.	s	Implantationen	% Anomalien + Resorpt.	s	P
6	52	3,846	3,463	45	42,222	31,567	xxx
7	44	6,819	10,651	46	13,044	10,478	xxx
8	42	9,522	6,712	47	31,914	35,659	xxx
9	56	16,072	8,290	52	32,690	32,863	xxx
10	48	39,583	25,632	48	24,998	19,878	xxx
Mittelwert	242	15,289	12,839	238	28,991	29,222	xxx

Tab. 49 Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	III	O ₂ : 75% N ₂ O: 25%		V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Implan-tatio-nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan-tatio-nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	52	3,846	3,463	33	33,337	44,758	xxx
7	44	6,819	10,651	41	68,291	31,548	xxx
8	42	9,522	6,712	47	38,297	23,879	xxx
9	56	16,072	8,290	47	42,553	31,263	xxx
10	48	39,583	25,632	50	17,999	14,493	xxx
Mittel-wert	242	15,289	12,839	218	39,448	33,550	xxx

Tab. 50 Gesamtanomalien + Resorptionen

Versuch	V	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		IV	O ₂ : 25% N ₂ O: 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Implan-tatio-nen	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan-tatio-nen	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	33	33,337	44,758	45	42,222	31,567	k.S.(0,
7	41	68,291	31,548	46	13,044	10,478	xxx
8	47	38,297	23,879	47	31,914	35,659	k.S.(0,
9	47	42,553	31,262	52	32,690	32,863	k.S.(0,
10	50	17,999	14,493	48	24,998	19,878	x
Mittel-wert	218	39,448	33,550	238	28,997	29,222	xxx

Tab. 51

Anomalien der Männchen bzw. Weibchen

Versuch	IV ♂	O_2 : 25% N_2O : 75%		IV ♀	O_2 : 25% N_2O : 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Feten-zahl	% Anomalien	s	Feten-zahl	% Anomalien	s	P
6	18	33,333	27,116	26	46,154	37,567	k.S.
7	20	14,998	17,012	25	7,999	13,092	k.S.(0,2)
8	20	25,000	41,358	24	29,165	37,883	k.S.
9	20	15,001	20,973	21	14,287	10,351	k.S.
10	21	4,761	8,729	20	20,003	15,987	xxx
Mittelwert	99	18,181	9,715	116	2,414	13,863	xxx

Tab. 52

Anomalien u. Resorptionen der Männchen bzw. Weibchen

Versuch	IV ♂	O_2 : 25% N_2O : 75%		IV ♀	O_2 : 25% N_2O : 75%		Student-t-Test
Versuchs-tag	Implantationen	% Anomalien + Resorpt.	s	Implantationen	% Anomalien + Resorpt.	s	P
6	19	36,842	27,599	27	48,148	38,267	k.S.(0,3)
7	21	19,046	13,472	26	11,538	13,787	k.S.(0,1)
8	23	34,782	44,810	27	37,034	31,859	k.S.
9	31	45,162	41,351	32	43,750	35,768	k.S.
10	28	28,571	32,285	27	40,743	29,408	k.S.(0,2)
Mittelwert	122	33,606	35,266	139	36,690	33,341	k.S.

Tab. 53 Anomalien der Männchen bzw. Weibchen

Versuch	V ♂	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		V ♀	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Feten- zahl	% Anomalien	s	Feten- zahl	% Anomalien	s	P
6	12	8,335	8,705	11	-	-	xxx
7	6	33,333	25,820	13	30,769	25,318	k.S.
8	20	29,999	21,357	16	6,251	7,323	xxx
9	18	16,667	13,491	18	33,331	4,739	xxx
10	20	15,001	16,490	25	4,000	7,266	xxx
Mittel- wert	76	19,737	8,480	83	14,457	13,960	xxx

Tab. 54 Anomalien u. Resorptionen der Männchen bzw. Weibchen

Versuch	V ♂	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		V ♀	O ₂ : 50% N ₂ O: 50%		Student- t-Test
Versuchs- tag	Implan- tation- en	% Anomalien +Resorpt.	s	Implan- tation- en	% Anomalien +Resorpt.	s	P
6	22	50,000	47,140	21	47,619	51,176	k.S.(0,,
7	28	85,714	21,140	35	74,286	29,784	k.S.(0,,
8	31	54,839	22,826	27	44,444	34,899	k.S.(0,,
9	29	48,277	40,838	29	58,621	31,004	k.S.(0,,
10	25	31,999	20,922	30	20,000	13,771	xx
Mittel- wert	135	54,815	35,938	142	50,704	36,586	k.S.

Literaturverzeichnis

1. Aldrete, J.A., R.W.Virtue, Effect of prolonged inhalation of anesthetic and other gases on blood and marrow of rats in: Toxicity of anesthetics, ed. by B.R.Fink, The Williams & Wilkins Co., Baltimore 1968
2. Andersen, N.B., The effect of CNS depressants on mitosis, Acta Anaesth. Scand., suppl. 22, 1 (1966)
3. Barnard, R.D., The pathodynamics of hemopoiesis suppression of nitrous oxide, Anesthesia and Analgesia 45, 461 (1966)
4. Barth, L., M.Meyer, Moderne Narkose, 2. Auflage; Fischer, Stuttgart 1965
5. Bjerneboe, M., B.Ibsen, S.Johnson, Case of tetanus treated with curare, tracheotomy and positive pressure ventilation with nitrous oxide and oxygen anesthesia, Ugeskr.Laeg 115, 1535 (1953)
6. Bodman, R.J., H.J.V.Morton, E.T.Thomas, Treatment of tetanus with chlorpromazine and nitrous oxide anesthesia, Lancet 2, 230 (1955)
7. Brock, N., Th.v.Kreybig, Experimenteller Beitrag zur Prüfung teratogener Wirkungen von Arzneimitteln an der Laboratoriums-ratte, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 249, 117 (1964)
8. Clutton-Brock, J., Two cases of poisoning by contamination of N_2O with higher oxides of nitrogen during anaesthesia, Brit. J. Anaesth. 39, 388 (1967)
9. Crary, D.D., Modified benzyl alcohol clearing of alizarin specimes without loss of flexibility, Stain Techn. 37, 124 (1962)
10. Cunitz, L., K.H.Weis, Über den Einfluß protahierter Halothan- N_2O -Narkosen auf die Granulombildung bei der Ratte, Der Anaesthetist 20, 55 (1971)
11. DuBois, A.B., Oxygen Toxicity, Anesth. 473 (1962)
12. Durfrey, J.Q., Post-mortem pulmonary changes occurring in mice exposed to 100 % oxygen at 740 mm Hg for 48 hours. Acta Anaesth. Scand., suppl. XV, 154 (1964)
13. Eastwood, D.W., Effect of nitrous oxide on the white cell count in leukemia, New Engl. J. Med. 268, 297 (1963)

14. Fink, B.R., Carcinostatic action of nitrous oxide in mice, *Anesth.* 27, 214 (1966)
15. Fink, B.R., T.H.Shepard, R.J.Blandau, Teratogenic activity of nitrous oxide, *Nature* 214, 146 (1967)
16. Food and Drug Administration, Guidelines for reproduction studies for safety evaluation of drugs for human use, US-FDA, Washington Jan. 1966
17. Food and Drug Administration, US-FDA, Washington, 1941
18. Froberg, H., Derzeitiger Stand der Arzneimittel-Toxikologie *MMW* 35, 1532 (1970)
19. Gottschewski, G.H.M., Können Tierversuche zur Lösung der Frage nach der teratogenen Wirkung von Medikamenten auf den menschlichen Embryo beitragen?, *Arzneimittelforschung* 15, 97 (1965)
20. Green, C.D., The effect of N_2O on ribonucleic and deoxyribonucleic acid content of rat bone marrow and thymus, in: *Toxicity of anesthetics*, ed. by B.R.Fink, The Williams & Wilkins CO., Baltimore 1968
21. Green, C.D., Strain sensitivity of rats to N_2O , *Anesthesia and Analgesia* 47, 509 (1968)
22. Green, C.D., D.W.Eastwood, Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoiesis in rats, *Anesth.* 24, 341 (1963)
23. Greenbaum, R., Effects of higher oxides of N_2 on the anaesthetized dog, *Brit. J. Anaesth.* 39, 393 (1967)
24. Heinrich, H.-G., Inaugural-Dissertation, München 1972
25. Hosein, E.A., E.Stachiewicz, W.Bourne, O.F.Denstedt, Influence of nitrous oxide on metabolic activity of brain tissue, *Anesth.* 11, 708 (1955)
26. Johnson, M.C., H.M.Swartz, R.M.Donati, Hematologic alterations produced by N_2O , *Anesth.* 34, 1 (1971)
27. Kalter, H., How should times during pregnancy be called in teratology? *Teratology* 1, 231 (1968)
28. Karsner, H.T., The pathological effects of atmospheres rich in oxygen, *J. exp. Med.* 23, 149 (1916)
29. Kieler, J., The cytotoxic effect of N_2O at different oxygen tensions, *Acta pharmacol. et toxicol.* 13, 301 (1957)

30. Koll, W., Fragen der experimentellen Teratologie im Rahmen der Arzneimittelpfahrungen, Arzneimittelforschung 16, 1251 (1966)
31. Kreybig, Th.v., Kritische Phasen der Embryonalentwicklung bei der Ratte in ihrer Bedeutung für die Prüfung teratogener Wirkungen, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 247, 364 (1964)
32. Kreybig, Th.v., Zur Wirkung von Teratogenen auf frühe Stadien der vorgeburtlichen Entwicklung der Ratte, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 252, 196 (1965)
33. Kreybig, Th.v., J.v.Kreybig-Hackenberger, Allgemeine Grundlagen der Methodik des teratologischen Tierexperimentes, Arzneimittelforschung 17, 390 (1967)
34. Kreybig, Th.v., Die teratogene Wirkung von Cyclophosphamid während der embryonalen Entwicklungsphase bei der Ratte, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 252, 173 (1965)
35. Lassen, H.C.A., M.Bjørneboe, B.Ibsen, F.Neukirch, Treatment of tetanus, Lancet 2, 1040, 1954
36. Lassen, H.C.A., Treatment of tetanus, Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia, Lancet 1, 527 (1956)
37. Lassen, H.C.A., S.H.Kristensen, Remission in chronic myeloid leukaemia following prolonged N₂O inhalation, Danish M. Bull 6, 252 (1959)
38. Last, P.M., J.Nicholas, Treatment of tetanus by sedation, curarisation and intratracheal positive pressure artificial respiration with report of a case, Med. J. Aust. 2, 373 (1956)
39. Lorke, C., Zur Methodik der Untersuchungen embryotoxischer und teratogener Wirkungen an der Ratte, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 246, 147 (1963)
40. Lorke, D., Embryotoxische Wirkungen an der Ratte, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 250, 360 (1965)
41. Marx, G.F., C.W.Joshi, L.R.Orkin, Placental transmission of nitrous oxide Anesth. 429 (1970)
42. Mollaret, P., Treatment of severe tetanus, German Med. Month 1, 338 (1956)
43. Moya, F., V.Thorndike, Passage of drugs across the placenta, Americ. J. Obst, Gyn. 84, 1778 (1962)

44. Oettingen, W.F.v., The toxicity and potential dangers of nitrous fumes, U.S. Pub. Health Bull. No 172, Washington, D.C. 1941
45. Östergren, G., Colchicine mitosis, chromosome contraction, narcosis and protein chain folding, *Herechitas (Lund)* 30, 429 (1944)
46. Parbrook, G.D., J.Mobbs, J.Mackenzie, Effects of nitrous oxide on the early chick embryo, *Brit. J. Anaesth.* 37, 990 (1965)
47. Parbrook, G.D., Studies of N₂O toxicity in experimental animals, *Brit. J. Anaesth.* 556 (1965)²
48. Parbrook, G.D., Exposure of experimental animals to N₂O-containing atmospheres, *Brit. J. Anaesth.* 39, 114 (1967)
49. Parbrook, G.D., Experimental studies into the effect of nitrous oxide on tumour cell growth, *Brit. J. Anaesth.* 39, 549 (1967)
50. Pfenninger, E., Untersuchungen an Nitrierungsarbeitern mit besonderer Berücksichtigung der Blutbefunde, *Schweiz. Med.Wschr.* 47, 1398 (1943)
51. Rector, G.H.M., D.W.Eastwood, The effect of an atmosphere of nitrous oxide and oxygen on the incubating chick, *Anesth.* 25, 109 (1964)
52. Sando, M.J.W., J.R.Lawrence, Bone-marrow depression following treatment of tetanus with protracted nitrous-oxide anaesthesia, *Lancet* 1, 588 (1958)
53. Shepard, T.H., B.R.Fink, Teratogenic activity of nitrous oxide in rats in: *Toxicity of anesthetics* ed. by B.R.Fink, The Williams & Wilkins CO, Baltimore 1968
54. Smith, C.A., Effect of nitrous oxide oxygen ester anesthesia upon oxygenation of maternal and fetal blood at delivery, *Surg. Gynec. Obstet.* 70, 787 (1940)
55. Smith, B.E., M.L.Gaub, F.Moya, Teratogenic effect of anesthetic agents; nitrous oxide *Anesth. Analg. Curr. Res.* 44, 726 (1965)
56. Snegireff, S.L., J.R.Cox, D.W.Eastwood, The effect of nitrous oxide, cyclopropane, or Halothane on neural tube mitotic index, weight, mortality and gross anomaly rate in the developing chick embryo in: *Toxicity of anesthetics* ed. by B.R.Fink, The Williams & Wilkins CO, Baltimore 1968
57. Snegireff, S.L., D.W.Eastwood, The growth inhibiting effect of nitrous oxide on developing chick embryos, *Anesth.* 28 (1967)

58. Somers, G.F., Prüfung von Arzneimitteln auf ihren Einfluß auf Fruchtbarkeit und teratogene Wirkungen, Pharmaz. Ind. 25, 129 (1963)
59. Stead, A.L., G.H.Bush, R.Roth, A severe case of tetanus showing interesting features, Brit. J. Anaesth. 34, 49 (1962)
60. Szabo, K.T., Predictability of pregnancy from various signs of mating in mice and rats, Laboratory Animal Care 19, 822 (1965)
61. Weiss, H.S., R.A.Wright, E.P.Hiatt, Reaction of the chick to one atmosphere of O₂, J. Appl. Physiol. 20, 1227 (1965)
62. Wilson, J., Experimental teratology, Am. J. Obst. Gynec. 90, 1181 (1964)
63. Wilson, P., F.J.R.Martin, P.M.Last, Bone-marrow depression in tetanus. Report of a fatal case, Lancet 1, 442 (1956)
64. Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 6. Aufl., Geigy A.G., Basel 1960
65. Witschi, E., Tables on prenatal vertebrate development, Table 67, p. 304. In: Growth, ed. by P.L.Altman and D.S. Dittmer, Washington, D.C. 1962
66. Wright, R.A., E.P.Hiatt, H.S.Weiss, Mortality and histopathology of germ-free rats and mice exposed to 100 % oxygen, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122, 446 (1966)

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke möchte ich für die
Überlassung des Themas sowie für die großzügige
Unterstützung bei der Ausführung der experimen-
tellen Arbeiten danken.

München, Februar 1972

Lebenslauf

Am 25.4.1944 wurde ich als Sohn des Korvettenkapitäns Kurt Pausch und seiner Ehefrau Ilse geb. von Cölln in Danzig geboren.

- 1951-1956 Besuch der Volksschule in Bevensen/
Lüneburger Heide
- 1956-1965 Besuch der Gymnasien in Uelzen, Bad Segeberg,
Hannover und Lüneburg
- 1965 Abitur am Johanneum zu Lüneburg
(Altsprachlich, neusprachlich und mathematisch-
naturwissenschaftliches Gymnasium)
- 1965-1966 Ableistung der Wehrpflicht bei der Bundesmarine
- 1966 Beginn des Medizin-Studiums an der Universität
München
- 1968 Ablegung der ärztlichen Vorprüfung an der
Universität München
- Juni 1972 Vollendung der ärztlichen Prüfung an der
Universität München.

Seit April 1965 ist mein Wohnsitz Törwang in Kreis Rosenheim.

